

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

**İNSAN KALLİKREİN 10 GENİ
POLİMORFİZMİNİN
OVER KANSER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

NAZLI UÇUNOĞLU, MSc.

DANIŞMAN

Prof. Dr. Turgay İSBİR

İstanbul-2017

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

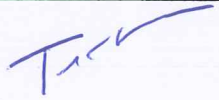



Program : Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Tez Başlığı : İnsan Kallikrein 10 Geni Polimorfizminin Over Kanseri Gelişimi Üzerine Etkisinin Araştırılması

Tez Sahibi : Nazlı Uçunoğlu

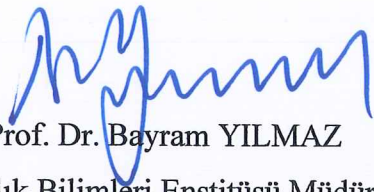
Sınav Tarihi : 17 Ocak 2017

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı (Danışman)	Prof. Dr. Turgay İsbir Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D /Sağlık Bilimleri Enstitüsü /Moleküler Tıp A.D	
Üye:	Prof. Dr. Bedia Çakmakçıoğlu İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp A.D	
Üye:	Prof. Dr. Ahmet Büyükozen İstanbul Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D	
Üye:	Doç. Dr. Rukset Attar Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D	
Üye:	Doç. Dr. Gazi Yıldırım Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D	

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 27/01/2017 tarih ve 2017/02-02...sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Bayram YILMAZ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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 olmadığını beyan ederim.

NAZLI UÇUNOĞLU, MSc.

İTHAF

Sevgili annem Esin UÇUNOĞLU
Sevgili babam İsmail UÇUNOĞLU ve
Sevgili kardeşim Emre Ahmet UÇUNOĞLU'na ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım günden beri bilimsel, akademik ve kişisel gelişimime katkı sağlayan, tezimin her aşamasında destek olarak araştırmanın yürütülmesi ve deneysel çalışmaların yapabilmesi için gerekli olan tüm olanakları büyük bir cömertlikle sunan, öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Prof. Dr. Turgay İsbir'e,

Tezim için gerekli hastaların seçimi, örneklerin sağlanması ile klinik değerlendirmedeki destek ve katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ahmet Büyükören'e, Doç. Dr. Rukset Attar'a ve Doç. Dr. Cem İyibozkurt'a

Tüm tez çalışmam boyunca bana destek olan Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp ABD öğrencilerinden, PhD Seda Güleç Yılmaz, PhD Selvi Duman, PhD Münevver Serdaroğulları ve MSc Murat Altıncılı 'a

Bana her zaman destek olan sevgili aileme teőekkürü bir borç bilirim.

Nazlı UÇUNOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Over Kanseri.....	3
2.1.1. Over Kanserinin İnsidansı ve Etiyolojisi.....	3
2.1.1.1. Over Kanserinin İnsidansı.....	3
2.1.1.2. Over Kanserinin Etiyolojisi.....	4
2.1.2. Over Kanserinin Sınıflandırılması.....	5
2.1.3. Over Kanserinin Tanısı.....	7
2.1.3.1. Over Kanseri Tanısında Kullanılan Semptomlar.....	7
2.1.3.2. Over Kanseri Tanısı İçin Fizik Muayene.....	8
2.1.3.3. Over Kanseri Tanısında Kullanılan Görüntüleme Sistemleri.....	8
2.1.3.4. Over Kanseri Tanısında Serum CA125 Ölçümü.....	8
2.1.4. Over Kanserinin Tedavisi.....	9
2.1.4.1. Erken Evre Over Tümörlerinde Tedavi.....	9
2.1.4.2. İleri Evre Over Tümörlerinde Tedavi.....	9
2.1.4.3. Sitoredüksiyon.....	10
2.1.4.3.1. Sitoredüksiyonun Amacı.....	10
2.1.5. Over Kanserinde Prognoz.....	10
2.1.5.1 Erken Evre Over Kanserinde Prognostik Faktörler.....	11
2.1.5.2. İleri Evre Over Kanserinde Prognostik Faktörler.....	12

2.2. Kallikreinler.....	12
2.2.1. Kallikreinlerin Yapısal Özellikleri.....	13
2.2.2. Kallikreinlerin Biyolojik Rolü.....	14
2.2.3. Kallikrein Genlerinin Ekspresyonu.....	16
2.3. Kallikreinler ve Kanser.....	16
2.3.1. Over Kanserinde Kallikreinlerin Ekspresyonu.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Örnek Seçimi ve Tanımı.....	18
3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar.....	18
3.2.1. Kullanılan Sarf ve Ayrac Malzemeleri	18
3.2.2. Kullanılan Cihazlar.....	18
3.3. Yöntemler.....	19
3.3.1. Kandan Genomik DNA İzolasyonu.....	19
3.3.2. DNA Saflık Ölçümü.....	19
3.3.3. Eş Zamanlı PZR Yöntemi ile Genotipleme Çalışması.....	20
3.3.3.1. Eş Zamanlı PZR Protokolü.....	21
3.3.4. İstatistiksel Analiz.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular.....	22
5. TARTIŞMA.....	34
KAYNAKLAR.....	40
HAM VERİLER.....	52
FORMLAR.....	93
ETİK KURUL KARARI.....	101
ÖZGEÇMİŞ.....	102

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Epitelial Over Kanserinin Gelişmesiyle İlgili Risk Faktörleri.....	5
Tablo 2.2: Over Kanserinin Sınıflandırılması.....	6
Tablo 2.3: Over Kanserinde Evreler Göre Ortalama Yaşam Süreleri ve 5 Yıllık Sağkalım Süreleri.....	11
Tablo 3.1: EZ-PZR Reaksiyonu Karışımı.....	21
Tablo 3.2: EZ-PZR Protokolü.....	21
Tablo 4.1: Over Kanseri Hasta ve Sağlıklı Kontrollere Ait Gruplarına ait Demografik Veriler.....	22
Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol Örneklerinin AKŞ ve VKİ Düzeylerinin Logistik Regresyon Analizleri	24
Tablo 4.3: Kontrol Grubunda KLK10 Gen Polimorfizminin Genotiplerine Göre VKI, VYA ve AKŞ Düzeyleri Dağılımları.....	24
Tablo 4.4: Hasta Grubunda KLK10 Gen Polimorfizminin Genotiplerine Göre VKI, VYA ve AKŞ Düzeyleri Dağılımları.....	25
Tablo 4.5: Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametreler.....	26
Tablo 4.6: Hasta Grubunda Demografik Parametrelerle Tümör Evreleri Arasındaki İlişki.....	27
Tablo 4.7: Hasta Grubunda Metabolik Parametreler ile Tümör Evreleri Arasındaki İlişki.....	28
Tablo 4.8: Hasta Grubunda KLK10 Gen Polimorfizmi Genotiplerine Göre CA125 Tümör Belirtecinin Düzeyleri.....	28
Tablo 4.9: Hasta ve Kontrol Örneklerine Ait KLK10 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları	32
Tablo 4.10: KLK10 Gen Polimorfizmini Genotiplerinin Gruplara Göre Dağılımları.....	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Kadınlarda En Sık Görülen Kansere Türleri.....	4
Şekil 2.2: Over Kanserinin Evrelemesi	7
Şekil 2.3: Kallikrein Geninin Yapısı	14
Şekil 4.1: Allelik Diskriminasyon Gösterimi.....	31
Şekil 4.2: Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği	32
Şekil 4.3: Heterozigot Genotip Işıma Grafiği.....	33
Şekil 4.4: Homozigot Yabancı Genotip Işıma Grafiği.....	34

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
BRCA	: Meme Kanseri Duyarlılık Geni
CA125	: Kanser Antijen 125
cDNA	: Komplementer DNA
CRP	: C- Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EOC	: Epitelial Over Kanseri
EZ-PZR	: Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
FIGO	: Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu
hK	: İnsan Kallikreini
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
kb	: Kilo baz
KLK	: Kallikrein
M	: Mutant
OD	: Optik Dansite
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PTEN	: Fosfotaz ve Tensin Homoloğu
TLSP	: Tripsin Benzeri Serin Proteaz
TVS	: Transvajinal Sonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
WT	: Yabancıl Tip

ÖZET

Uçunoğlu N. İnsan Kallikrein 10 geni polimorfizminin over kanser gelişimi üzerine etkisinin araştırılması. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul, 2017.

Over kanseri dünya çapında ilerlemekte olan kadın hastalıklarının başında gelir. Over kanseri kadınlar arasında görülen kanser türleri arasında 5. sırada, genel olarak jinekolojik kanserler arasında ise 2. sırada yer alan ölüm oranı en yüksek olan jinekolojik kanser türüdür. TC. Sağlık Bakanlığı'nın 2009 yılında yayınladığı istatistiksel verilere göre over kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserler arasında 7. sırayı almaktadır.

Kallikreinler yüksek substrat spesifitesine sahip serin proteaz ailesindedirler. Kallikrein (kininogen), arjinin ve lizin aminoasitleri arasından proteinleri kesen enzimlerdir. İnsan doku kallikrein-tipli peptidazlar fiziksel fonksiyonlar ile farklılaşmış 15 serin proteazdan oluşan bir ailedir. Kallikreinler; hücre büyümesinin düzenlenmesi ve farklılaşması, dokunun yeniden modellenmesi, anjiyogenez, deri dökülmesi, insan semen sıvılaşması, diş minesini oluşumu, nörodejenerasyon, inflamasyon, serviko-vajinal sıvı ve damarlanma gibi farklı fiziksel süreçlerde oldukça önemli rol oynar.

Çalışmamıza over kanserli 50 kadın hasta ve 50 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup, gruplarda kallikrein 10 (KLK10) geni polimorfizmine bakılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında genotip ve allel frekansları incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlılık gözlenmemiştir. Çalışma grupları arasında demografik veriler karşılaştırmalı olarak incelendiğinde açlık kan şekeri (AKŞ) ve kanser antijeni 125 (CA125) değerleri arasında anlamlılık gözlenmiştir. Saptanan bu değişikliklerin klinik tanıya yardımcı olması ve over kanserinde prognostik belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Over Kanseri, Kallikrein 10 (KLK10), Genotip, Allel, Polimorfizm.

ABSTRACT

Ucunoglu N. Investigation of The Effect of Human Kallikrein 10 Polymorphism On Ovarian Cancer Development. Yeditepe University Health Sciences Institute, Department of Molecular Medicine. Doctorate Thesis. Istanbul, 2017.

Ovarian cancer represents a growing women's health issue worldwide. Ovarian cancer is the fifth most common type of cancer among women, in general the second highest among all gynecologic cancers which is the gynecological cancer type with the highest mortality rate. According to TC. Ministry of Health's statistical data published in 2008, ovarian cancer is the 7th most common cancer among women.

Kallikreins are family of serine proteases with high substrate specificity. Kallikrein (kininogen) is an enzyme that cleaves proteins from arginine and lysine aminoacids. Human tissue kallikrein-type peptidases are a family of 15 serine proteases differentiated by physical functions. Kallikreins play an important role in different physical processes such as regulation and differentiation of cell growth, tissue remodeling, angiogenesis, skin shedding, human selle liquefaction, dental mines formation, neurodegeneration, inflammation, cervico-vaginal fluid and vascularization.

In this thesis, fifty female patients with ovarian cancer and 50 healthy controls were included, and the kallikrein 10 (KLK10) polymorphism was examined in the groups. When the genotype and allele frequencies between the patient and the control group were examined, no statistical significance was observed. When the demographic data were compared between the study groups, there was a significant difference between fasting blood sugar (FBS) and cancer antigen 125 (CA125) values. These changes are thought to be helpful in clinical diagnosis and may be used as prognostic markers in over cancer.

Key Words: Ovarian Cancer, Kallikrein 10 (KLK10), Genotype, Allel, Polymorphism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri dünya çapında ilerlemekte olan kadın hastalıklarının başında gelir (1-3). Over kanseri kadınlar arasında görülen kanser türleri arasında 5. sırada, genel olarak jinekolojik kanserler arasında ise 2. sırada yer alan ölüm oranı en yüksek olan jinekolojik kanser türüdür (4). Avustralya'da over kanser tanısı alan kadınların oranı 1/79'dur (1). Ancak over kanserinin yaşa bağlı tanı oranı gittikçe düşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ne baktığımızda ise 2013 yılı verilerine göre 22.240 over kanser tanısı almış hastanın, 14.030 u over kanserinden hayatını kaybetmiştir (3). Ülkemizde, kalp hastalıklarından sonra en sık olarak görülen ölüm nedeni kanserdir. TC. Sağlık Bakanlığı'nın 2009 yılında yayınladığı istatistiksel verilere göre over kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserler arasında 7. sırayı almaktadır (5).

Over kanseri sınıflandırılmasında en sık görülen sınıf (yaklaşık %90 oranında), epiteliyal over kanseridir (EOC) (6). Malign over tümörleri, germ hücrelerinden, seks kord-stromal hücrelerden veya epitel hücrelerden gelişmektedir (7). Nonspesifik semptomlar, güvenilir belirteçlerin olmayışı, hastalığın sıklıkla ileri evrede tanı alması ve ilaca dirençli histolojik tiplerin varlığı, uzun dönem kür oranlarını ve prognozu sınırladığı için over kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan epiteliyal over kanserlerini en ölümcül jinekolojik malignite haline getirmiştir (8). Tedavisinde agresif cerrahi ile sitotoksik kemoterapi kombine şekilde uygulanmaktadır (9). Tedavi süresince hastalığın sağkalım oranı düşük olmakla beraber kötü prognozu gözlenmektedir (1-3).

Geçmiş 30 yıllık dönemde, epiteliyal over kanserinin, kökeni, sınıflandırılması ve genetik özellikleri üzerine çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar ışığında, over kanserinin metastatik karakterinin belirlenmesi için, terapötik etkisi de olan yeni biyolojik ajanların (biyobelirteç) bulunması üzerine yoğunlaşmıştır (10).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, serin proteaz ailesinden olan kallikrein-ilişkili peptidazların (KLK), hasta örneklerinde ve kültüre edilmiş over kanser hücrelerinde eksprese edildiğini göstermiştir. Aynı zamanda kallikreinlerin over kanser gelişim sürecinde ve metastazında rol oynadığı da söz konusu çalışmalarda ön plana çıkmıştır (11,12).

Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda over kanseri tanısı almış 50 over karsinomlu ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı (over kanseri olmayan) kişiden toplanan kan örnekleri üzerinde çalışılma öngörülmüştür. Bu olgularda EZ-PZR yöntemi ile KLK10 polimorfizmine bakılarak, kontrol grubu ile over kanser grubu arasında genotip ve allel düzeyinde bir farklılık olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanseri

Jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanı over kanseridir. Hastalığın ileri aşamalarında tanı konulabildiği için sağkalım oranı düşüktür. Over kanseri görülen hastaların çoğu hastalığın ileri düzeyi olarak belirtilen III. ya da IV. evresinde tanı almakta olup hastalığın bu evreleri için 5 yıllık sağkalım oranı %25 olarak belirtilmiştir. Sağkalım oranı hastalığa I. ya da II. evresinde yakalanan hastalar için yaklaşık %90'dır. Kanseri antijeni 125 (CA125), 20 yıl önce keşfedilmiş olan ve halen günümüzde over kanseri tanısı için en sık kullanılan biyobelirteçtir (13). Hastalığın erken dönemi için CA125 biyobelirteci düşük spesifisite ve sensitivite gösterdiği için tanıda kullanılmak üzere yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmuştur.

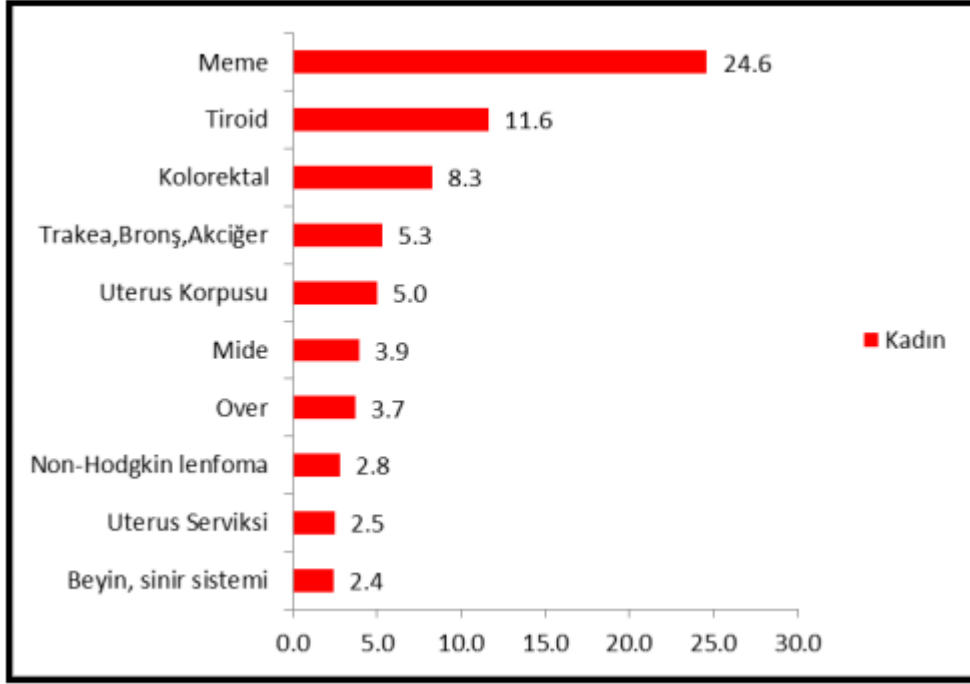
Diğer kanser türlerinde de olduğu gibi over kanserlerinde de erken tanı sağkalım oranı için büyük önem taşımaktadır. Over kanserinin erken dönem tanısı (evre I ve II) sağkalım oranını yükseltmektedir. Ancak hastaların çoğu evre III ya da IV'de tanı aldıkları için 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %10-20 arasındadır. Over kanserinde erken tanı şansının düşük olması hastalığa dair özelleşmiş biyobelirteçlerin olmamasından kaynaklanmaktadır (14).

2.1.1. Over Kanserinin İnsidansı ve Etiyolojisi

2.1.1.1. Over Kanserinin İnsidansı

Over kanseri dünya genelinde jinekolojik kanser türlerin arasında 5. ölümcül olanıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Batı Avrupa ülkelerinde kadınlar arasında en sık görülen ikinci kanser türüdür ve malign tümörlere bağlı ölümlerin en yaygın türüdür (15,16). 2015'de Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmaya göre 21,290 over kanseri vakası olduğu tahmin edilmektedir ve bunların yaklaşık 14,180'ninin ölümle sonuçlandığı gösterilmiştir (17).

Ülkemizde, TC. Sağlık Bakanlığı'nın 2013 yılında yayınladığı veriye göre over kanseri tüm yaş grubundaki kadınlar arasında en sık görülen 7. kanser türü olarak belirtilmiştir (18).



Şekil 2.1: Kadınlarda Görülen En Sık Kanseri Türleri (2013) (18)

Hastalık genel olarak 50-60 yaşları arasında en sık görülür ve 70'li yaşlara kadar yaş ile birlikte görülme sıklığı da artmaktadır (19). Over kanseri ileri evrelere kadar belirti vermediği için sağkalım oranı düşüktür ve hastaların sadece %45'inden azında erken tanı yapılabilmektedir (20).

2.1.1.2. Over Kanserinin Etiyolojisi

Over kanseri hiç doğum yapmamış hastalarda, Kuzey Amerika veya Kuzey Avrupa doğumlu olan hastalarda, daha önce meme, kolon ve endometriyum kanseri olanlarda ve ailesinde over kanseri olanlarda daha sık görülmektedir. Ailesinde hiç over kanseri olmayanlarda over kanseri görülme oranı %1.4'dür. Birinci derece akrabaları over kanseri olanlarda görülme oranı %5'e, iki veya daha fazla akrabası hasta olanlarda risk %7 ye yükselmektedir (21).

Over kanseri riskini artıran etmenler ileri yaş, genetik yatkınlık, infertil olma ya da fertilitte tedavisi görme, hormon replasman tedavisi (HRT) görme, fazla kilolu ve uzun olma, endometriyozis, pelvik enflamatuvar hastalığı, polikistik over sendromu, doğum kontrol haplarının daha az kullanımı, talk pudrası olarak sıralanabilir (22). Over kanserinde etkili olan risk faktörleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Epitelyal over kanserinin gelişmesiyle ilişkili risk faktörleri (23).

Risk Faktörü	Spesifik Risk Faktörü
Ailesel Yatkınlık	Kalitsal meme ve over kanser sendromu BRCA1, BRCA2 mutasyon Lynch II sendromu (kalitsal non-poliposis kolorektal kanser sendromu) DNA yanlış eşleşme tamir genleri mutasyonları
Yaş	>50 yaş
Demografi	Beyaz ya da Avrupa yahudi kökenlilik Endüstriyelmiş bölgelerde yaşamak (Japonya hariç)
Üreme faktörleri	Erken menarş, geç menapoz İnfertilite, daha önce hiç çocuk sahibi olmamak (emzirmek ve doğum kontrol hapları kullanmak koruyucudur) Hormon replasman tedavisi Endometriyozis
Beslenme	Fazla yağ ve kahve Düşük fiber ve vitamin A
Çevresel Maruz Kalma	Perineal talk pudrası kullanımı Asbestos Radyasyon Viral enfeksiyon (rubella, kabakulak)

2.1.2. Over Kanserinin Sınıflandırılması

Over kanserleri genel olarak epitelyal ve non-epitelyal olmak üzere 2 gruba ayrılır. Daha sık görülen epitelyal over tümörleri: seröz tümörler, müsinöz tümörler, endometrioid tümörler, berrak hücreli tümörler, Brenner tümörleri, indiferansiye karsinomlar, mikst epitelyal tümörlerdir. Non-epitelyal over tümörleri ise granüloza hücreli tümörler, germ hücreli tümörler, sarkomlar ve lenfomalardır (24) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Over Kanserinin Sınıflandırılması (24)

Epitelyal over kanseri (%65)
<ul style="list-style-type: none">• Seröz Tümörler• Müsinöz tümörler• Endometrioid tümörler• Berrak hücreli tümörler• İndiferansiye karsinomlar• Miks epitelyal tümörler
Non-epitelyal over kanseri (%35)
<ul style="list-style-type: none">• Granüloza tümörler• Germ hücreli tümörler• Sarkomlar• Lenfomalar

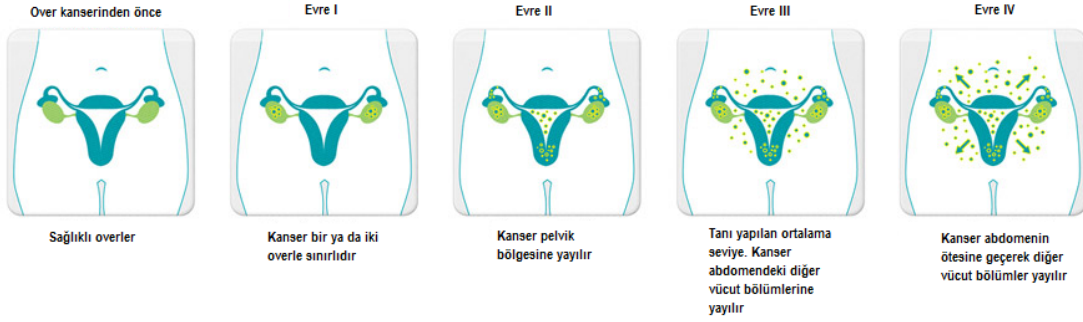
Over kanserinin evrelemesinde FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)'nin 1988'de önerdiği, en son 2014 yılında güncellenen evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. FIGO sınıflaması, temelde I, II, III ve IV olmak üzere dört evreden oluşmaktadır. İlk üç evrenin A, B ve C tipleri mevcuttur (25).

Tip I over kanseri, iyi ayırt edilebilen seröz, müsinöz, kötü huylu Brenner, berrak hücre ve endometrioid tümörlerini içermektedir. Tip I over kanseri yavaş ilerleme göstermektedir. Tip I over kanserinin oluşumu, mikrosatellit instabilitesi ve onkogen mutasyonları, β -catenin ve PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) de mutasyonlar içermektedir.

Tip II over kanseri, erken evrede tanı konma olasılığını düşüren, erken dönem metastaz yapan, kısmi ya da düşük farklılaşma göstermiş olan seröz karsinomaları, farklılaşmamış karsinomaları ve karışık mezodermal kötü huylu tümörleri içerir. Tip II over kanserinde genelde p53 tümör supresör geninde mutasyonlar görülmektedir (20).

Tip III over kanseri bir ya da iki overi de kapsayan şekilde hücrel ve histolojik olarak metastaz görülen tiptir.

Tip IV over kanseri ise peritoneal hariç diğer kanserlerden metastaz ile oluşmuş tiptir (26) (Şekil 2).



Şekil 2.2: Over Kanserinin Evrelemesi (27)

2.1.3. Over Kanserinin Tanısı

Epitelial over kanserinin tanısı için semptomlar, fizik muayene, çeşitli görüntüleme sistemleri ve biyobelirteçlerin seviyeleri önemlidir (28).

2.1.3.1. Over Kanser Tanısında Kullanılan Semptomlar

Over kanserinde, hastalık erken dönemde klinik olarak belirti vermediği ve ölümcül olduğu için genellikle “sessiz katil” olarak tanımlanmaktadır (29). Hastaların %90’ından fazlası tanı öncesi belirtiye sahip olmalarına rağmen semptomların belirsiz olması ve erken evre hastalık veya over kanserine özgü olmaması tanıyı zor hale getirmektedir (30). Over kanseri belirtileri pelvik/abdominal ağrı, idrara sıkışma/sık idrar yapma, abdominal boyutlarda artma/şişkinlik, yeme güçlüğü/erken doymayı içermektedir (31). Anormal vajinal kanama nadir olarak görülmektedir. Bazen bulantı, kusma ve özellikle karsinomatozis yaygın ise parsiyel barsak obstrüksiyonu görülebilir. Hastaların ve doktorların çoğu hastalığın erken evre belirtilerini beslenme değişiklikleri, stres, yaşlanma, menopoz, depresyon ya da fonksiyonel barsak sorunları ile ilişkilendirmekte ve bu durum over kanserinin ileri evresinde tanı konulmasına neden olmaktadır (29).

Over kanserinin belirtileri ve özgüllüğü üzerine yapılan bir vaka kontrol çalışmasında; 1 yıldan az zaman diliminde ve ayda 12 günden fazla olmak üzere pelvik ya da abdominal ağrı, abdominal boyutlarda artma ya da şişkinlik, yeme güçlüğü ya da erken doyma belirtilerinden birinin varlığı tanı için pozitif semptom olarak kabul edilmiş ve erken evre hastalık için oran % 56,7 ve geç evre hastalık için oran % 79,5 olarak görülmüştür. Bu oranlar 50 yaş üzerindeki hastalarda % 90, 50 yaş altındaki hastalarda ise % 86,7'dir (31).

2.1.3.2. Over Kanser Tanısı İçin Fizik Muayene

Over kanser tanısında fizik muayene hastaların pelvik ya da abdominopelvik bölgelerinin muayenesi ile olmaktadır. Bu bölgelerde genelde malign tümörler nodül şeklinde, fikse durumda ve solid olmaktadır. Ancak kesin tanı konulabilmesi ve tümörün benign ve malign olarak ayrılması için yeterli belirtiler mevcut değildir. Rektovajinal muayene cerrahi operasyona yardımcı olması açısından önerilmektedir. Ek olarak hastaların göğsünde sıvı dalgalanması ve/veya şişlik durumu asit varlığını göstermekte olup tüm bu belirtiler hastaların over kanseri olma ihtimalini arttırmaktadır (29).

2.1.3.3. Over Kanseri Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Over kanseri tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri diğer kanser türlerinde de olduğu gibi ultrasonografi, bilgisayarlı tomografidir. Bir ultrasonografi yöntemi olan transvajinal sonografi (TVS) overleri görüntülemek ve değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır (29).

2.1.3.4. Over Kanseri Tanısında Serum CA125 Ölçümü

Over kanser tanısında kullanılan serum CA125, epitelyal over kanserlerinin tanısı ve prognozunda en sık kullanılan biyobelirteçtir (28). CA125, normal over epitelyalinde düşük düzeyde ifade edilirken epitelyal over kanserlerinde bu oran %80'lere çıkmaktadır. Klinik değer ise 35U/ml olarak belirlenmiştir (30).

CA125, epitelyal over kanserlerinin %20'sinde düşük oranda bulunmuştur. Ek olarak pankreas, meme, akciğer, tubal karsinom ve endometrial tümörlerde ve ayrıca endometriozis, peritonal inflamasyon, leiomyom ve gebelik gibi durumlarda da CA125 düzeyine yüksek oranda rastlanmıştır (30,32).

2.1.4. Over Kanserinin Tedavisi

Over kanserinin tedavisi diğer kanser türlerinde de olduğu gibi genel olarak cerrahi ve kemoterapi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tedavide izlenen yöntem genel olarak erken evre tümörlerde evreleme yapmak, ileri evre tümörlerde ise tümör yükünü azaltmaktır (33).

2.1.4.1. Erken Evre Over Tümörlerinde Tedavi

Erken evre over tümörlerinin belirlenmesi ve tedavisinde cerrahi müdahale öne çıkmaktadır. Cerrahi evreleme ile tümörün over ile veya pelvis ile sınırlı olup olmadığına bakılmakta, üst batın kontrolü yapılarak ise tümörün tek overle sınır olup olmadığı tespit edilmekte ve tümör rezidüleri de temizlenmektedir (33)

2.1.4.2. İleri Evre Over Tümörlerinde Tedavi

Over kanseri şüphesi olan hastalarda öncelikli olarak primer cerrahi tanı konulması, evreleme yapılması, palyasyon ve sitoredüksiyon için önerilmektedir. Adjuvant tedavinin belirlenmesi için ise FIGO evrelemesinin yapılması gerekmektedir (33).

2.1.4.3. Sitoredüksiyon

Over kanserinde tedaviye yönelik cerrahi müdahale, tümör civar dokusundan parça alınmasını içermektedir. Bu işlemin tanı için yapılması metastatik durum nedeni ile uygun değildir. İleri evre over kanseri hastalarında cerrahi müdahale ile tümör dokusunun çıkarılması amaçlanmaktadır. Cerrahi müdahale sonrası kemoterapinin etkisinin arttığı bilinmektedir. Bu tür cerrahi müdahaleye sitoredüktif cerrahi ya da debulking denir (34).

2.1.4.3.1. Sitoredüksiyonun Amacı

Sitoredüksiyonun genel olarak 3 temel amacı vardır. Bunlar; gastrointestinal sistem üzerindeki baskının kalkması ve beslenmenin iyileştirilmesi, tümör perfüzyonunun iyileştirilmesi ve hastaların immünolojik yanıtının artırılması olarak belirtilebilir (34).

2.1.5. Over Kanserinde Prognoz

Over kanserlerinde sağkalım oranları yeni sitotoksik tedavilere rağmen artış göstermemiştir. Kanserin ileri evresinde tanısının konulması ve belirtilerin hastalığa özgü olmayışı kötü prognoz nedenleridir. Bu nedenle erken tanı hastalığın tedavisi için büyük önem taşımaktadır (34).

2.1.5.1. Erken Evre Over Kanserinde Prognostik Faktörler

1. Evre ve alt evre grupları (Tablo 2.3)
2. Kapsül ruptürü
3. Çevre dokulara yapışıklık
4. Asit
5. Malign periton sitolojisi
6. Histolojik tip
7. Histolojik sınıf
8. Biyolojik belirteçler
9. Anöploidi oranı
10. S fazı fraksiyonu
11. Anormal onkogen ekspresyonu

Tablo 2.3: Over Kanserinde Evrelere Göre Ortalama Yaşam Süreleri Ve 5 Yıllık Yaşam Süreleri (35)

Evre	Ortalama yaşam süresi(ay)	5 yıllık yaşam süresi (ay)
I a	96	92.1±0.9
I b	96	84.9±3.4
I c	96	82.4±2.0
II a	85	67.0±4.3
II b	92.3	56.4±3.6
II c	86.1	51.4±4.5
III a	41.4	39.3±2.8
III b	26.4	25.5±2.6
III c	20.7	17.1±1.4
IV	14.7	11.6±0.9

2.1.5.2. İleri Evre Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

1. Rezidü tümör hacmi
2. Evre ve alt evre
3. Histolojik tip
4. Grad
5. Yaş
6. Performans durumu
7. Ploidi, DNA indeksi, S-fazı fraksiyonu
8. Preoperatif ve postoperatif CA125 seviyesi
9. Hormon reseptörleri
10. Onkogen aktivasyonları

Over kanserleri için kullanılan çeşitli prognostik faktörler olmasına rağmen, erken evre over kanserine özgü belirtilerin olmaması, nüksün önceden belirlenememesi gibi faktörler hastalığın tanısı için daha fazla biyobelirteçin keşfini gerektirmektedir. Over kanser tanısında en sık kullanılan biyobelirteç olan CA125'in de erken evrede hastalığa özgün olmaması kallikrein molekülleri üzerine yapılan çalışmaları arttırmıştır (36).

2.2. Kallikreinler

Kallikreinler, serin proteaz enzim grubuna mensup ve substrata yüksek oranda bağlanma özelliği gösteren enzimlerdir. Kesim noktaları proteinlerin serin rezidülerinden olmaktadır. Kallikrein üyeleri vücutta birçok dokuda ifade edilmekte olup; pankreas, tükrük bezleri, hipofiz bezi, prostat ve testislerde daha yüksek düzeyde ifadelerine rastlanmaktadır.

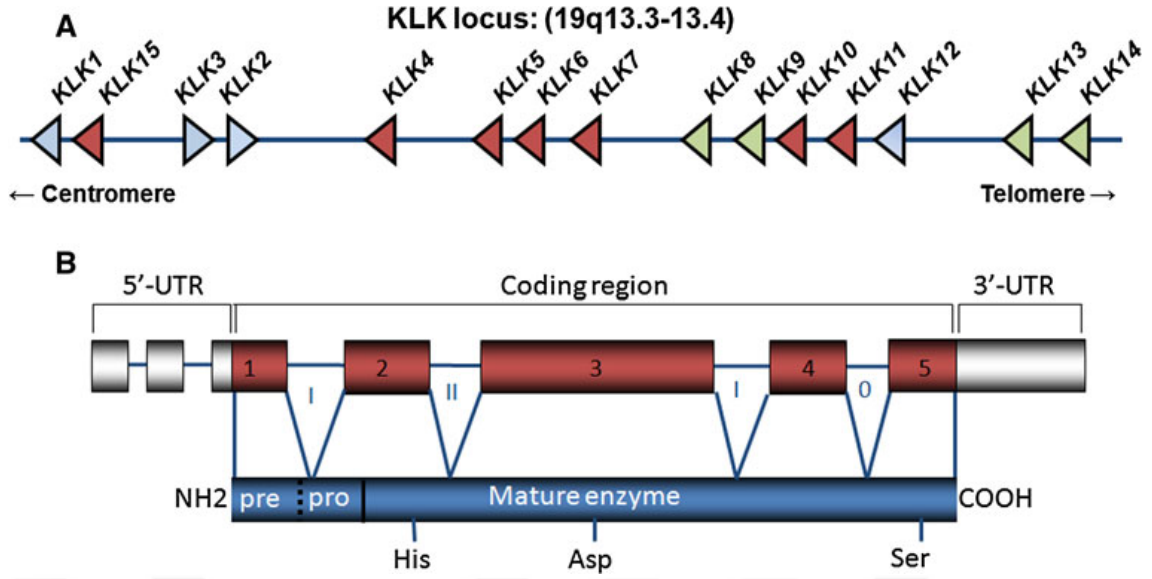
İnsan vücut dokularında ifadesi görülen kallikreinler 15 farklı üyeden oluşmaktadır. Bu 15 üyelik kallikrein ailesinin sahip olduğu özellikler şu şekilde sıralanabilir; koagülasyon, hücre büyümesi ve farklılaşması, insan semen sıvılaşması, diş minesinin oluşumu, nörodejenerasyon, inflamasyon, serviko vajinal sıvı ve vaskülarizasyondur (37-44).

İnsanlarda bulunan serin proteaz enzim grubunun %32'sini kallikreinler oluşturmaktadır (45). İnsanlardaki kallikrein ailesinin tüm üyeleri serin proteazları da kodlayan 15 farklı geni barındırmaktadır (46). İnsan kallikreinlerinin tarihçesine baktığımızda; ilk olarak tripsin benzeri serin proteaz (TLSP) olarak da bilinen kallikrein 11 (KLK11)'in beyinden elde edilen doku cDNA'sından üretildiği bilinmektedir. İlk keşiften sonra diğer üyelerin de eklenmesi ailenin tamamlanma sürecini oluşturmaktadır (47-51).

Kallikrein 10,11 ve 12 genleri 19q13.3-13.4 bölgesinde yer almakta ve 6 adet ekzon bölgesi içermektedir (52). Kallikrein ailesi üyelerinin ortak yapısal özellikleri olmasına rağmen dokulardaki ifade düzeyleri farklılık göstermektedir. Ayrıca aynı bölgede yer alan kallikreinlerin beraber fonksiyon gösterdiği durumlar; sindirim, apoptotik yolak, koagülasyon ve fibrinosis olarak belirtilmektedir (53-58). Kallikrein ailesi üyelerinin tamamı serin proteaz grubundadır ve düzenlenmeleri steroid hormonlar ile olmaktadır (55,56).

2.2.1. Kallikreinlerin Yapısal Özellikleri

İnsan kallikreinlerinin tamamının uzunluğu 4-10 kb arasında değişiklik göstermektedir. Aradaki bu değişim intron bölgelerinin uzunluğundan kaynaklanmaktadır. Kallikreinler birçok ortak yapısal özelliğe sahiptir. Bazı özellikler diğer serin proteazlarla ortaklık göstermekte olup bazı özellikler ise sadece kallikrein ailesi üyelerinde görülmektedir (Şekil 2.3) (59-64).



Şekil 2.3: Kallikrein Geninin Yapısı (60-64)

2.2.2. Kallikreinlerin Biyolojik Rolü

15 üyesi olan kallikrein ailesinin sadece 3 tanesinin biyolojik olarak spesifik bir fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir.

İnsan kallikrein 1 (hK1), düşük molekül ağırlığı olan kininogenen lisil-bradikinin (kallidin) in salınımını gerçekleştirir. Kallikreinin farklı düzeylerde eksprese edilmesi, farklı hücre tiplerinde bu enzimin farklı rolünün olduğunu göstermektedir. (65,66) Kininogenaz aktivitesinin yanında doku kallikreini olarak hipofiz bezi, pankreas ve diğer dokulardaki varlığı peptid hormonları ile growth faktörün etkileşimde etkili olduğunu göstermektedir (67).

İnsan kallikrein 2 (hK2) proteininin fizyolojik rolü kısa bir süre önce bulunmuştur. İnsan kallikrein 1 ve 2 substratları arasındaki spesifisite ölçümünde önemli bir farklılık göze çarpmıştır. Gözlenen bu farklılık ile iki proteinin farklı substratlara sahip olduğunu bu durumun da insan kallikrein 2 nin kallikrein 1'e göre daha düşük kininogenaz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (68,69).

İnsanda tüm biyolojik sıvılarda yapılan incelemelerde, prostat spesifik antijen (PSA, hK3) ve hK2'nin birarada bulunduğu ve ortak bir fonksiyonel ilişki içinde çalıştığı gözlenmiştir (70-72).

Ayrıca hK3'ün growth faktörler ile olan ilişkisindeki rolü ile insulin benzeri growth faktör bağlayan protein 3 (IGFBP-3) ün proteolizinde etkili olduğu da düşünülmektedir (73).

Son yapılan çalışmalarda, hK2'nin urokinaz tipi plazminogen aktivatörünün tek zincirli ya da zimogen formunu aktive ettiği gözlenmiştir. Urokinaz tipi plazminogen aktivatörünün de kanser metastazında rol oynadığı bilinmektedir. Bu bilgiler hK2'nin prostat kanserinde bu yolu izleyerek işlev gördüğünü göstermektedir (74).

İnsan kallikrein 1 ve 2 tripsin benzeri enzimatik bir aktiviteye sahipken kallikrein 3 (PSA) kimotripsin benzeri bir substrata sahiptir. PSA seminal sıvıda çok yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (75).

Diğer insan kallikreinlerinin tamamı, fizyolojik süreçler ve patolojik durumlarla ilişkilidir. Ancak spesifik bir substrat ile bağlantıları belirtilmemiştir. hK1, hK2 ve hK3 dışında kalan kallikreinler ticari olarak üretilmemiştir ve biyolojik olarak fonksiyonlarını anlatan makaleler yayınlanmamıştır.

Kallikrein ailesinin tüm üyeleri proteaz olarak işlev görmektedir ve bir veya birden fazla substratı sindirme yeteneklerine bağlı bir biyolojik fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. Dokularda gösterdikleri farklı seviyedeki ekspresyon düzeyleri, farklı dokularda farklı substratlarla etkileşime girdiklerini göstermektedir.

Kallikreinlerin enzimatik aktivasyonu, dokulardaki bazı fonksiyonların başlamasına bazılarının ise sonlanmasına neden olmaktadır. Bu etkileşim hormonlar, growth faktörler ve sitokinlerle beraber sürdürülmektedir. Birçok kallikreinin aynı dokuda art arda ekspresyon göstermesi, kallikreinlerin kaskad etkileşimine katıldığını ve bu etkileşimler ile apoptoz, koagülasyon, fibrinolizis ve enzim yıkımında beraber rol aldıklarını göstermektedir (76,77).

2.2.3. Kallikrein Genlerinin Ekspresyonu

Kallikreinler ile yapılan hücre kültürü çalışmalarında kallikreinlerin steroid hormonlar ile beraber fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir (78).

Kallikrein ailesinin en sık kullanılan üyesi olan prostat serum antijen (PSA) ile yapılan çalışmalar kallikreinlerin fonksiyonlarının açıklığa kavuşmasında önemli rol oynamaktadır. PSA'nın dışında fonksiyon gösteren diğer kallikreinler KLK 5, 6, 10, 11, 13 ve 14'dür (78).

Prostat serum antijeni ile yapılan çalışmalar sonucunda kallikreinlerin hücre düzenlenmesi ve sinyal yolları ile ilgili etkileşimlere girdiği açıkça gözlenmiştir. Bu etkileşimlerin sadece PSA ile sınırlı kalmayıp kallikrein ailesinin diğer üyelerinin de birçok gen ile etkileşerek fonksiyon gösterdiği belirtilmiştir (79-83).

Son yıllarda yapılan epigenetik bir çalışma, KLK10'un promotör bölgesindeki CpG adalarının hipermetilasyonu ile genin transkripsiyonel olarak susturulduğunu göstermektedir (84).

2.3. Kallikreinler ve Kanser

Kallikrein ailesinin tüm üyelerinin tanımlanması ve sınıflandırılması ile birlikte kallikreinlerin hormonal malignitelerle (meme, prostat, testis ve over kanseri) ilişkisini ortaya koymuştur (85).

Kallikrein 6 (KLK6), bir over kanseri kütüphanesinde farklı düzeylerde izole edilmiştir. Kallikrein 10 (KLK10, NES1), meme kanseri kütüphanesinden substraktif hibridizasyon yöntemi ile ayrıştırılmış ve sonrasında tümör baskılayıcı gen olarak gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda kallikrein 8 (KLK8)'in de over kanserinde farklı düzeylerde ekspresyonu gözlenmiştir. Kallikrein 7 (KLK7) over kanserinde yüksek düzeyde regülasyon göstermektedir. Kallikrein 4 ve 5 (KLK4, KLK5) ise over kanserinde kötü prognoz belirteci olarak bulunmuştur (86-93).

2.3.1. Over Kanserinde Kallikreinlerin Ekspresyonu

Son yıllarda kallikreinlerin ekspresyonunun over kanseri üzerine etkisini araştıran çalışmalar artış göstermektedir (94-96). Normal ve bening over dokularına karşılık, malign dokularda özellikle KLK4-11 ve KLK13-15'in artmış ekspresyonu gözlenmektedir (94-97). Transkripsiyonel düzeyde de KLK4-8, KLK10 ve KLK14'ün over kanser dokularında yüksek düzeyde ekspresyonu belirtilmiştir (98). KLK4-7 ve KLK10'un over kanser dokularında yüksek protein düzeyine rastlanmıştır. KLK6 ve KLK10 over kanseri için klinik öneme sahip serum biyobelirteci olarak görülmektedir (95).

KLK4-7, KLK10 ve KLK15 hastalığın yüksek gradı ve geç evresiyle ilişkili olup, daha agresif tip II tümör ile bağlantılıdır (99-104). KLK5, 6 ve 10'un yüksek serum düzeyleri, epiteliyal over karsinomlu hastalarda kötü sonuç ile karakterize olması bu moleküllerin over kanseri malignitesi için alternatif bir biyobelirteç olmalarını sağlamıştır (105,106). KLK6-8'in ve KLK10'un, göğüs ve karın boşluğu sıvısındaki segresyon düzeyinin, bening ve malign over kanserlerinde farklılık göstermesi epiteliyal over kanserlerinde KLK4, 5, 11, 14 ve 15'den daha spesifik olduğunu göstermektedir (106).

KLK4-8 ve KLK10, özellikle ileri grad epiteliyal over kanserlerinde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir (101). KLK5-8, KLK10 ve 11 arasındaki yüksek ilişki hali ve ekspresyonlarının birbiri ardına olması epitelyal over kanser dokusu hücrelerinde gözlenmektedir (107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Tanımı ve Seçimi

Çalışmaya dahil edilen örnekler, over kanseri hasta grubu (n=50) ve sağlıklı kontrol grubu (n=50) olmak üzere 2 gruptan oluşmaktadır. Çalışmada hasta grubu, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, ameliyat sırasında alınan tümör dokusu kesitinin frozen ile kesin tanısı konulmuş ve evrelemesi yapılmış 20 yaş üstü over kanserli hastalardan oluşmaktadır.

Sağlıklı kontrol grubunu ise, toplumdan rastgele seçilerek oluşturulmuş 50 sağlıklı kadın oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilmiş over kanseri hastalarının ve kontrol grubunun klinik değerlendirmeleri ve örnek alımları, ilgili klinikler tarafından gerçekleştirilmiştir. Seçilen vakalardan 5 ml'lik kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden DNA izolasyon robotu (iPrep TM Purification Instrument, Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc) ile DNA örnekleri elde edilmiştir. İzole DNA örnekleri Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile kallikrein10 geninin çoğaltmak istediğimiz bölgesinin genotiplemesi yapılmıştır.

3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

3.2.1. Kullanılan Sarf Malzemeler

DNA İzolasyon kiti (iPrep Purelink), TaqMan Genotyping Assay, TaqMan SNP Genotyping Master Mix, Light Cycler Fast Start DNA Master HybProbe, Light Cycler 480 Instrument II 96 Well Plate, DNase RNase free 18m Ω dH₂O, Microamp Clear Adhesive Film, MgCl₂.

3.2.2. Kullanılan Cihazlar

DNA İzolasyon Robotu (iPrep Purelink, Invitrogen), NanoDrop 2000 Spektrofotometre (Thermoscientific), Real Time PCR cihazı (Fast Real Time 7500, Applied Biosystems), Mini Santrifüj (Wealtec e-santrifuge), Plate Santrifüj (Hettich), +4 C⁰ Buzdolabı (Haier), -20 C⁰ Buzdolabı (Haier), Ultra saf su cihazı (Purelab option Q), Vorteks (V.I. Plus Biosan) ve Pipet Takımı (Denville Scientific) dır.

3.3. Yöntemler

3.3.1. Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmay



DNA konsantrasyonunun ölçümü ise DNA'nın 260 nm dalga boyunda vermiş olduğu değerin 1 optik dansite (OD) olarak kabul edilmesi şeklindedir.

DNA Konsantrasyonu: $OD_{260} \times 50 \mu\text{g/ml} \times \text{Sulandırma oranı (100)}$

3.3.3. Eş Zamanlı PZR Yöntemi İle Genotipleme Çalışması

Genotipleme çalışması Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (EZ-PZR) yöntemiyle 7500 Fast- Real Time PCR (Applied Biosystems) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme yapılan gen bölgeleri; KLK10 geni için (G>T, UTR-5') olup, bu bölgeye spesifik primer ve prob seti olarak "TaqMan Genotyping Assays" kullanılmıştır, rs numarasına ilişkin polimorfik bölge dizisi ve probun floresans boyları aşağıda verilmiştir;

- KLK10, rs7259451 [VIC/FAM];
TAAGGCAAGACTCAGGATAAAACAC [G/T]
GTGGTGTGGCCGGGAGCGGTGGCTC

Eş zamanlı PZR, Amplifikasyon PZR ile aynı temele dayanan (ileri ve geri primerler ile bağlanan gen bölgesinin Taq polimeraz DNA polimeraz enzimi ile sentezlenmesi) fakat ek olarak çoğaltılan bölgeye floresans boya bağlı DNA problemlerinin bağlanması ve problemlerin Taq polimeraz tarafından hidrolizi sonucu açığa çıkan floresans ışımaların okunması ile genotipleme yapılmasına imkan sağlayan bir sistemdir. Eşzamanlı PZR için kullanılan floresans problemlerde Yabanıl (Wildtype, WT) allel ve Mutant (M) allel için iki farklı sekans ve iki farklı dalga boyunda boya bulunur ve bu sayede allelik ayırım yapılmaktadır.

3.3.3.1. Eş zamanlı PZR Protokolü

- a. **Reaksiyon karışımı:** Total reaksiyon volümü kuyucuk başına 20µl olacak şekilde (Tablo 3.1);

Tablo 3.1: EZ-PZR Reaksiyonu Karışımı

KULLANILAN MALZEME	MİKTARI
Master Mix	10 µl
TaqMan Assay	0.5 µl
DNase, RNase İçermeyen su	8.5 µl
Template DNA	1 µl

- b. **Eş zamanlı PZR koşulları:** 95C⁰ de 10 dakika bekleme (hold) aşaması ve her bir döngü için (Tablo 3.2);

Tablo 3.2: EZ- PZR Protokolü

		40 DÖNGÜ	
	BEKLEME	DENATÜRASYON	BAĞLANMA/UZAMA
SICAKLIK	95C ⁰	92 C ⁰	60 C ⁰
SÜRE	10 DAKİKA	15 SANİYE	1 DAKİKA

3.3.4. İstatistiksel Analiz

Genotipleme çalışması ile elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 21.0 programı ile Student T Testi, Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri kullanılarak yapılmış ve anlamlılık değeri p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Risk faktörü olarak görülen parametreler Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Genotipler arasındaki ilişki Haploview programı kullanılarak Haplotip Analizi ile incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İstatistiksel Analiz Sonrasında Elde Edilen Bulgular

Tez çalışmamızın gruplarını oluşturan over kanseri hasta (n=50) ve sağlıklı kontrollere (n=50) ait demografik veriler karşılaştırmalı olarak Tablo 4.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1: Over Kanserli Hasta ve Sağlıklı Kontrollere ait Demografik Veriler

Grup		Kontrol Grubu (n= 50)	Over Kanserli Hasta Grubu (n= 50)	p değeri
Yaş (Yıl)		41,22±11,14 (n=50)	55,34±12,08 (n=50)	>0,005
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)		22,98±3,61 (n=50)	29,36±6,33 (n=46)	<0,001*
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)		1,66±0,14 (n=50)	1,77±0,17 (n=45)	<0,001*
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)		86,68±7,43 (n=50)	106,27±31,97 (n=48)	<0,001*
Hipertansiyon	Var	%0 (n=0)	%54 (n=27)	<0,001*
	Yok	%100 (n=50)	%46 (n=23)	
Diyabet	Var	%0 (n=0)	%22 (n=11)	<0,001*
	Yok	%100 (n=50)	%78 (n=39)	
Sigara	Kullanan	%48 (n=24)	%16 (n=8)	<0,001*
	Kullanmayan	%52 (n=26)	%84 (n=42)	
Alkol	Kullanan	%42 (n=21)	%2 (n=1)	<0,001*
	Kullanmayan	%58 (n=29)	%98 (n=49)	
Menopoz Durumu	Premenopoz	%84 (n=42)	%18 (n=9)	<0,001*
	Postmenopoz	%16 (n=8)	%82 (n=41)	
Gebelik Durumu	Gebelik sayısı≤1	%56 (n=28)	%20 (n=10)	<0,001*
	Gebelik sayısı>1	%44 (n=22)	%80 (n=40)	
Doğum Durumu	Doğum sayısı≤1	%56 (n=28)	%24 (n=12)	<0,001*
	Doğum sayısı>1	%44 (n=22)	%76 (n=38)	

n=örnek sayısı, $\bar{x} \pm SD$ (Ortalama \pm Standart Sapma)

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (χ^2), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

Tablo 4.1’de gösterildiği üzere hasta ve sağlıklı kontrol gruplarındaki demografik veriler istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Analiz sonucunda tabloda da görüldüğü gibi vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı ve açlık kan şekeri değerleri over kanserli hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.1’de belirtilen ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan diğer demografik veriler hipertansiyon, diyabet, alkol ve sigaradır. Hipertansiyon ($p<0,001$) ve diyabet ($p<0,001$) over kanserli hasta grubunda anlamlı ölçüde yüksek görülürken, alkol ($p<0,001$) ve sigara ($p<0,001$) kontrol grubunda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Çalışma grubunun birey sayısı artırılarak sigara kullanımındaki etkinin kontrol grubuna doğru artışı öngörülmektedir.

Tablo 4.1’de görüldüğü üzere istatistiksel olarak anlamlı olan diğer veriler ise sırasıyla menopoz durumu (menopoz öncesi ve menopoz sonrası), gebelik durumu (gebelik sayısı ≤ 1 , gebelik sayısı >1) ve doğum durumu (doğum sayısı ≤ 1 , doğum sayısı >1) dur. Over kanserli hasta grubunda menopoz sonrası dönemde olan bireylerin oranı (%82 n=41) kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Gebelik durumuna baktığımızda ise gebelik sayısı ≤ 1 olanlar (%56 n=28) kontrol grubunda fazla iken, gebelik sayısı >1 olanlar ise hasta grubunda yüksek görülmüştür (%80 n=40).

Tablo 4.2’ye baktığımızda Tablo 4.1’de ileri düzeyde anlamlı görülen açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi değerleri için ileri düzeyde analiz yapılmış ve yapılan logistik regresyon analizi sonucunda açlık kan şekeri artışının over kanserine yakalanma riskini 1.1 kat arttırdığı, vücut kitle indeksi artışının ise over kanserine yakalanma riskini 1.3 kat arttırdığı görülmüştür (Tablo 4.2)

Tablo 4.2: Hasta ve Kontrol Örneklerinin AKŞ ve VKİ Düzeylerinin Logistik Regresyon Analizleri

	Katsayı B	Standart Hata	p değeri	Risk (Odd Ratio)	%95 Güven Aralığı
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)	0,700	0,026	<0,001*	1,072	1,018-1,129
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	0,227	0,064	<0,001*	1,255	1,107-1,423

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerler istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05).

Tablo 4.3’de ise çalışma grupları arasında anlamlı çıkan vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri ve vücut yüzey alanı değerlerine sağlıklı kontrol grubunda KLK10 geni polimorfizmi genotiplerinde bakılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Kontrol Grubunda KLK10 Gen Polimorfizminin Genotiplerine Göre VKİ, VYA, AKŞ Düzeyleri Dağılımları

	KLK10 Genotipleri			p değeri
	KONTROL			
	GG	GT	TT	
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)	22,27±2,73 (n=27)	23,61±4,35 (n=22)	28,00±0,00 (n=1)	0,163
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)	1,64±0,11 (n=27)	1,67±0,18 (n=22)	1726±0,00 (n=1)	0,705
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)	86,93±7,69 (n=27)	85,77±6,80 (n=22)	100,00±0,00 (n=1)	0,169

n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) (p<0,05).

Tablo 4.4’de de görüldüğü üzere vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri ve vücut yüzey alanı değerlerine over kanserli hasta grubunda KLK10 geni polimorfizmi genotiplerine sahip bireylerde bakılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ancak tek başına açlık kan şekeri parametresine baktığımızda polimorfizmi taşımayan homozigot yabancı tip GG genotipine sahip hastalarda, heterozigot tip GT genotipi ve homozigot mutant tip TT genotipi taşıyan hastalara göre değerler istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (p=0,015) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hasta Grubunda KLK10 Gen Polimorfizminin Genotiplerine göre VKI, VYA, AKŞ Düzeyleri Dağılımları

	KLK10 Genotipleri			p değeri
	HASTA			
	GG	GT	TT	
Vücut Kitle İndeksi (VKI) (kg/m ²)	29,03±5,83 (n=29)	28,53±7,11 (n=14)	36,46±3,88 (n=3)	0,410
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)	1,77±0,16 (n=28)	1,73±0,18 (n=14)	1,87±0,15 (n=3)	0,798
Açlık Kan Şekeri (AKŞ) (mg/dl)	111,38±39,63 (n=29)	99,00±11,41 (n=16)	95,67±9,07 (n=3)	0,015*

n=örnek sayısı, $\bar{X} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma)

* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (p<0,05).

Tablo 4.5’de hasta grubuna ait demografik ve histopatolojik veriler mevcuttur. İlk olarak yaş gruplarına baktığımızda hastaların % 76’sının 50 yaş ve üzerinde olduğu gözlenmektedir. Vücut kitle indeksi parametresinde yer alan verilerde ise hastaların çoğunun vücut kitle indeksi >25 bulunmuş ve hatta 19 hasta obez olarak tanımlanmıştır. Menopoz durumlarını ele aldığımızda hastaların % 82’sinin menopoz sonrası dönemde olduğu görülmüştür. Tümörün nüksü ve metastazı açısından değerlendirdiğimizde hastaların % 50’sinde nüks seyrettiği, % 78’inde ise metastaz olduğu tespit edilmiştir. Tedavi parametreleri incelendiğinde hastaların % 73,5’inin adjuvant kemoterapi aldığı, % 62’sinin ise neoadjuvant kemoterapi almadığı belirtilmiştir.

Tablo 4.5’de yer alan hasta grubuna ait diğer verilere baktığımızda, hastaların %47,8’inin debulking ameliyatı geçirdiği, % 58,7’sinin ileri evre (evre III-IV) dönemde olduğu gözlenmiştir. Hastaların gebelik ve doğum yapma durumlarını ele aldığımızda ise bir defadan fazla gebe kalma ve bir defadan fazla doğum yapma oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Tümörü hücre tipleri açısından değerlendirdiğimizde epitelyal tümörler % 91.1 oranda görülmüş ve epitelyal tümör tiplerinden ise en fazla % 60’lık oranda seröz epitelyal tümör tipine rastlanmıştır. Sekskord stromal tümörler % 6,7’lik dilimde yer alırken germ hücreli tümörler % 2.2’lik dilimde kalmıştır.

Tablo 4.5: Hasta Grubunda Demografik ve Histopatolojik Parametreler

Özellikler	Yüzdeler (%)
Yaş	-
<50	24 (n=12)
≥50	76 (n=38)
Vücut Kitle İndeksi(VKi) (kg/m ²)	-
VKi<25	28,3 (n=13)
25≤VKi<30	30,4 (n=14)
VKi≥30	41,3 (n=19)
Menopozal durum	-
Menopoz Öncesi	18,0 (n=9)
Menopoz Sonrası	82,0 (n=41)
Nüks	-
Görülen	50,0 (n=25)
Görülme	50,0 (n=25)
Metastaz	-
Görülen	78,0 (n=39)
Görülme	22,0 (n=11)
Adjuvant kemoterapi	-
Almış	73,5 (n=36)
Almamış	26,5 (n=13)
Neoadjuvant kemoterapi	-
Almış	38,0 (n=19)
Almamış	62,0 (n=31)
Ameliyatlar	-
Staging	21,7 (n=10)
Debulking	47,8 (n=22)
Staging+Debulking	30,4 (n=14)
Gebelik durumu	-
≤1	20,0 (n=10)
>1	80,0 (n=40)
Doğum durumu	-
≤1	24,0 (n=12)
>1	76,0 (n=38)
Evre	-
Evre 1-2	41,3 (n=19)
Evre 3-4	58,7 (n=27)
Hücre tipi	-
Epitelyal tümörler	91,1 (n=41)
Seröz	60,0 (n=27)
Müsinöz	6,7 (n=3)
Endometrioid	4,4 (n=2)
Berrak hücreli	4,4 (n=2)
Miks epitelyal	15,6 (n=7)
Germ hücreli tümörler	2,2 (n=1)
Sekskord stromal tümörler	6,7 (n=3)

n=örnek sayısı, Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

Tablo 4.6’da hasta grubuna ait demografik veriler ile tümör evreleri arasındaki ilişki gösterilmiş olup istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Hasta Grubunda Demografik Parametrelerle Tümör Evreleri Arasındaki İlişki

OVER KANSERİ HASTA GRUBU		Evre I-II	Evre III-IV	p değeri
Yaş (Yıl)		54,58±14,63 (n=19)	54,93±9,01 (n=27)	0,921
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m ²)		28,37±4,92 (n=19)	29,40±6,51 (n=23)	0,573
Vücut Yüzey Alanı (VYA) (m ²)		1,77±0,15 (n=18)	1,76±0,17 (n=23)	0,893
Hipertansiyon	Var	%47,4 (n=9)	%55,6 (n=15)	0,584
	Yok	%52,6 (n=10)	%44,4 (n=12)	
Diyabet	Var	%26,3 (n=5)	%22,2 (n=6)	1
	Yok	%73,7 (n=14)	%77,8 (n=21)	
Sigara	Kullanan	%21,1 (n=4)	%14,8 (n=4)	0,700
	Kullanmayan	%78,9 (n=15)	%85,2 (n=23)	
Alkol	Kullanan	%0 (n=0)	%3,7 (n=1)	1
	Kullanmayan	%100 (n=19)	%96,3 (n=26)	
Menopoz	Premenopoz	%26,3 (n=5)	%11,1 (n=3)	0,246
	Postmenopoz	%73,7 (n=14)	%88,9 (n=24)	

n=örnek sayısı, $\bar{x} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p < 0,05$). Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi (χ^2), p değeri pearson chi-square test ve fischer’s exact test’e göre alınmıştır. İkili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

Tablo 4.7’de hasta grubunda metabolik parametreler ile tümör evreleri arasındaki ilişki incelenmiş olup sadece albümin düzeyi ile tümör evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir ($p=0,049$). Tümör biyobelirteci olan CA125 değerleri ile tümör evrelerini kıyasladığımızda evre III-IV deki hasta grubunda CA125 değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiş ancak aralarında istatistiksel anlamlılık tanımlanmamıştır ($p=0,799$) (Tablo 4.7)

Tablo 4.7: Hasta Grubunda Metabolik Parametrelerle Tümör Evreleri Arasındaki İlişki

OVER KANSERİ HASTA GRUBU	Referans aralığı	Evre I-II	Evre III-IV	p değeri
Kreatinin	0,7-1,4 mg/dL	1,17±2,14 (n=19)	0,74±0,26 (n=27)	0,312
Albümin	3,2-5,5 g/dL	3,73±0,68 (n=19)	3,36±0,55 (n=27)	0,049*
CRP	0-5 mg/L	48,06±50,50 (n=11)	53,48±46,91 (n=24)	0,758
Üre	<50 mg/L	25,14±10,50 (n=17)	28,39±16,86 (n=23)	0,488
AST	5-42 U/L	21,02±10,72 (n=19)	25,00±30,37 (n=27)	0,587
ALT	7-35 U/L	18,95±8,80 (n=19)	24,10±47,55 (n=27)	0,644
BUN	6-20 mg/dl	12,35±4,77 (n=19)	13,08±6,98 (n=27)	0,693
Total Protein	6-8 g/dL	6,37±0,82 (n=17)	6,30±1,06 (n=25)	0,804
CA125	U/ml	790,24±1744,02 (n=17)	1233,74±1484,31 (n=26)	0,799

n=örnek sayısı, $\bar{x} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p < 0,05$). İkili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.

Tablo 4.8’de hasta grubunda KLK10 gen polimorfizmi genotipleri ile tümör biyobelirteci CA125 değerleri karşılaştırılmış olup homozigot mutant tip TT bireylerde CA125 düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,033$) (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: Hasta Grubunda KLK10 Gen Polimorfizmi Genotiplerine göre CA125 Tümör Belirteçinin Düzeyleri

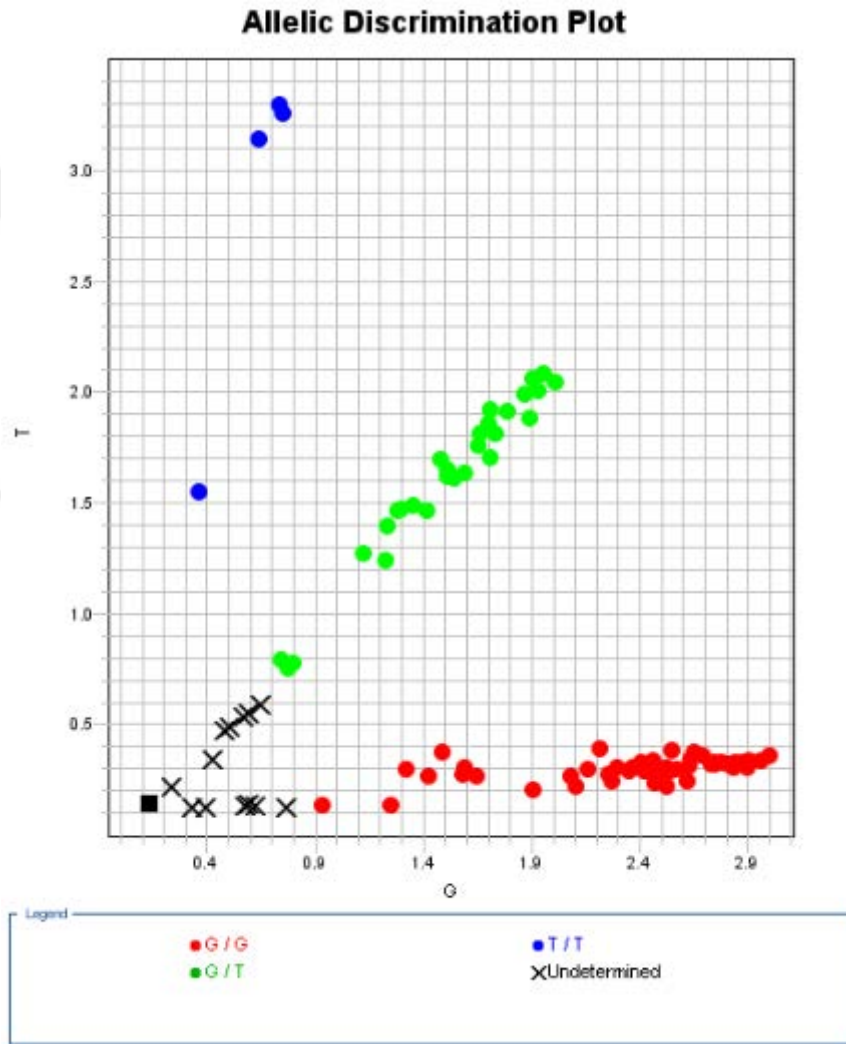
	KLK10 Genotipleri			p değeri
	GG	GT	TT	
CA125 (U/ml)	732,96±1097,62 (n=27)	1225,60±1833,67 (n=17)	2019,00±2963,70 (n=3)	0,033*

n=örnek sayısı, $\bar{x} \pm SD$ (Ortalama±Standart Sapma) ($p < 0,05$).

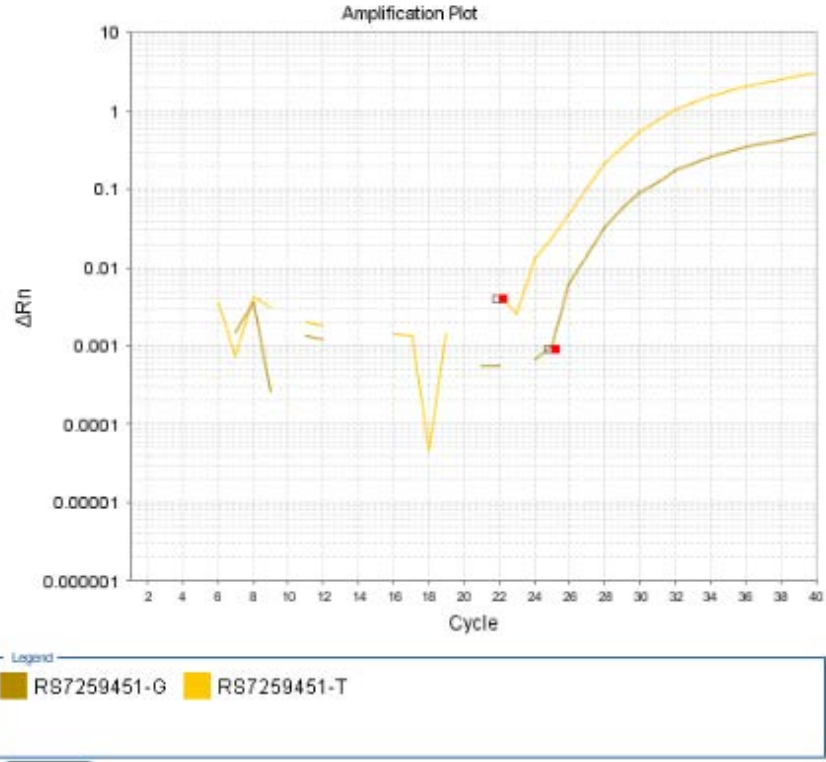
* Tabloda koyu renk ile işaretlenmiş değerleri istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p < 0,05$).

4.2. Eş Zamanlı PZR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Allelik diskriminasyon, problarda bulunan boyaların yaptığı floresans ışımaların 7500 Fast-Real Time PCR cihazının yazılımı tarafından otomatik olarak okunup yorumlanması şeklinde yapılmıştır. Ancak diskrimine edilemeyen bazı örnekler, ışımaya eğrileri incelenip yorumlanarak allelik ayrımı yapılmıştır (Şekil 4.1). Homozigot Mutant Genotip Işıma grafiği Şekil 4.2’de, Homozigot yabani genotip ışımaya grafiği Şekil 4.3’de ve Heterozigot Genotip Işıma Grafiği Şekil 4.4’de gösterilmiştir.



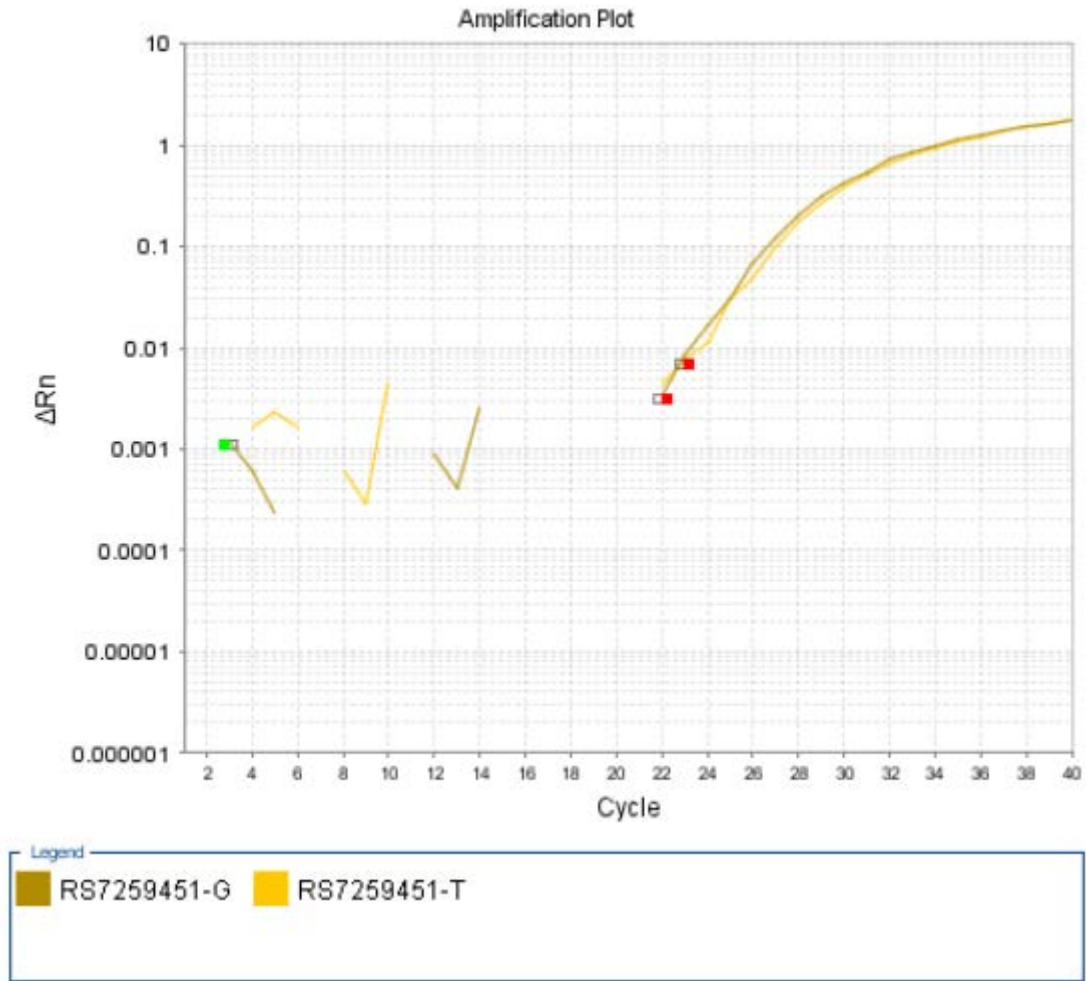
Şekil 4.1 : Allelik Diskriminasyon Gösterimi



Şekil 4.2 : Homozigot Mutant Genotip Işıma Grafiği



Şekil 4.3 : Homozigot Yabancı Genotip Işıma Grafiği



Şekil 4.4 : Heterozigot Genotip Işıma Grafiği

4.3. Eş Zamanlı PZR Verilerinin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Öncelikle çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarında kallikrein 10 (KLK10) geni polimorfizmi incelenmiştir. Yapılan çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir. ($\chi^2=1,799$, $p=0,407$)

Hasta grubunun %60'ında (30) homozigot yabancı tip olan GG genotipi görülürken, %6'sında (3) homozigot mutant tip olan TT genotipi görülmüş, geriye kalan 17 (%34) bireyde ise heterozigot genotip GT görülmüştür. Kontrol grubunun ise %54'ü homozigot yabancı tipe (GG) ait iken, %2'si homozigot mutant tip (TT) ve kalan %44'ü ise heterozigot (GT) genotipine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 4.9)

Çalışma grubunu toplam olarak ele aldığımızda, popülasyonun %57'si homozigot yabancı tip GG, %4'ü homozigot mutant tip TT ve %39'u heterozigot GT genotipine sahiptir.

Tablo 4.9: Hasta ve Kontrol Örneklerine Ait KLK10 Gen Polimorfizminin Genotip ve Allel Dağılımları

KLK10	KONTROL (n= 50)		HASTA (n= 50)			
	n	%	n	%		
GG	27	54	30	60		
GT	22	44	17	34		
TT	1	2	3	6		
ALLEL	KONTROL (n= 50)			HASTA (n= 50)		
G	Birey(n)=49	Allel(n)=76	Allel(%)=76	Birey(n)=47	Allel(n)=77	Allel(%)=77
T	Birey(n)=23	Allel(n)=24	Allel(%)=24	Birey(n)=20	Allel(n)=23	Allel(%)=23

n=örnek sayısı, ($p<0,05$). Gruplararası farklılık ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri pearson chi-square test ve fischer's exact test'e göre alınmıştır.

Tablo 4.9'da görülen allelik dağılımlara baktığımızda hasta grubunun %77'si G alleli taşıırken, bu oran kontrol grubunda %76'dır. G alleli taşıma oranları birbirine çok yakın bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir ($p=0,617$).

Mutant tip T allelini ele aldığımızda allelin hasta grubunda görülme yüzdesi %23 iken, bu oran kontrol grubunda %24'dür. G allelinde de görüldüğü üzere T allelinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir (p=0,545)

Özet olarak, Kallikrein 10 (KLK10) geni polimorfizmi genotip ve allel frekansları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.

KLK10 geni polimorfizmi genotiplerinin gruplara göre dağılım tablosunda da görüldüğü gibi hasta ve kontrol grubunda polimorfizmi taşımayan homozigot (GG) genotipine sahip kişi oranının, polimorfizmi heterozigot (GT) ve homozigot (TT) olarak taşıyan kişi oranları ile karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,545). Ayrıca KLK10 geni polimorfizmini homozigot (TT) taşıyan kişi oranının, polimorfizmi taşımayan (GG) ve heterozigot (GT) taşıyan kişi oranları ile karşılaştırılması sonucunda da anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,307) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: KLK10 Gen Polimorfizmi Genotiplerinin Gruplara Göre Dağılımları

KLK10 Genotipler	Kontrol (n=50)		Hasta (n=50)		p değeri
	n	%	n	%	
GG	27	54	30	60	0,545
GT + TT	23	46	20	40	
TT	1	2	3	6	0,307
GT + GG	49	98	47	94	

n=örnek sayısı, (p<0,05). Gruplararası farklılık ki-kare testi (χ^2) ile incelenmiştir. Tablodaki değerler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. p değeri pearson chi-square test ve fischer's exact test'e göre alınmıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Over kanseri en ölümcül jinekolojik kanser türüdür. Over kanseri belirti vermediği için erken dönemde tanısı zordur. Bu durumda tanı konulan hastaların yarısından fazlasının evre III/IV’de olduğu görülmüştür ve nüks oranı da yüksektir. Geçtiğimiz yıllara bakıldığında over kanserinde genel olarak sağkalım oranında yükseklik görülmüş olup bu durumun ileri düzeyde tedavi yöntemleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Over kanserinin klinik sonuçları hastadan hastaya değişiklik göstermektedir. Kişiyeye uygun tedavi yöntemini belirlemede over kanser belirteçlerinin varlığı ve keşfi büyük önem taşımaktadır (108).

Liu-Ying Luo ve arkadaşlarının 2001’de yapmış olduğu çalışmada hK (human kallikrein) 10’un over kanseri için prognostik biyobelirteç olduğu gözlenmiştir. Diğer prognostik belirteçler ile beraber, bu yeni biyobelirtecin hastaları gruplandırmayı sağlayarak daha etkili bir tedavi yöntemi sunmaktadır (97,109).

Aynı çalışmada, hK proteininin epital over kanser hücrelerinde eksprese edildiği ve ekspresyon düzeyinin normal over dokusuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu gözlemin ileri düzey over kanseri ile ilişkili olduğu belirtilmiş olup evre III/IV hastalarında hK10’un yüksek düzeyde ekspresyonunun bağımsız bir biyobelirteç olduğu ve kötü prognoz ve düşük sağkalım oranıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (97,110).

Over kanserinde ileri evre, seröz histolojik tip ve büyük residual tümör, kötü sonuç ve agresiflik ile ilişkili belirteçler olarak belirtilmiştir. hK10’un yüksek düzeyde ekspresyonu hastalığın agresif ilerleyişi ile ilgili olup olmadığı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak bu durumun tümörün metastatik karakteri ve uzak doku invazyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Genel olarak kanser invazyonu ve göçü sırasında, interstisial bağlantı dokularının ve doğal bariyer olan membranların yıkılması gerekmektedir. Proteazlar tam da bu süreçte devreye girerek kanser hücrelerinin invaze olmasına ve diğer dokulara göç etmesine neden olmaktadır. Primer tümör dokusundan salınan proteazların miktarı da tümör yayılımında kolaylık sağlamaktadır (111-114).

Over kanserinin evre III/IV'ünde, tümör hücreleri overlerden yayılmış halde bulunmaktadır. Aynı çalışma, hK10'un kaskat reaksiyonuna katıldığını ve hücre dışı bariyerlerin yıkımını katalizlediğini belirtmektedir. Bu durum, hK10'un yüksek düzeyde ekspresyonunun, over kanser hücrelerinin göçüne neden olduğunun da göstergesidir. Ancak ileri düzeyde deneysel çalışmalar ile hK10'un bu özelliğinin kesinleşmesi gerekmektedir (115).

Over kanserinin erken evrede tanı alamamasının en temel nedeni spesifik bir biyobelirteçin olmamasıdır. Bugüne kadar over kanserinde serum biyobelirteci olarak en sık kullanılan CA125'dir. Ancak CA125 over kanserinin erken tanısı için yeterli olmamaktadır. Liu-Ying Luo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmanın sonucu olarak, serum hK10 konsantrasyonu over kanserli hastalarda, sağlıklılara oranla yüksek düzeyde ölçülmüş ve bu durumun da hK10'un over kanserinin ileri evreleri için biyobelirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (116, 117, 118).

Çalışmamızda Over kanseri hasta grubunda KLK10 GG, GT, TT genotipleri ile CA125 tümör belirteç düzeyleri arasındaki değişim incelenmiş ve CA125 düzeyinin mutant tip TT genotipinde GT ve GG genotipine göre daha yüksek olduğu gözlenmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç elde edilmiştir ($p=0,033$). Bu durum KLK10'un yüksek düzeyde ekspresyonunun CA125 düzeyinde ki artış ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir. Liu-Ling Yuo ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı ve bizim çalışmamız ile ilişkili olan bir çalışmada KLK10'un over kanseri için önemli bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir ve hatta CA125'den daha önemli olduğu gösterilmiştir. Çünkü KLK10 CA125 gibi benign over tümörlerinde değil malign tümörlerde gözlenmiştir. KLK10 düzeyinin CA125 düzeyini yükselttiği belirtilmiş ve bu durumun da bizim çalışmamızda da göstermiş olduğumuz gibi birbiriyle ilişkili olan iki biyobelirteç olduklarını göstermektedir. Bu çalışmalardan çıkarılan sonuç ise CA125 ve KLK10'un beraber kullanılmasının erken evre over kanser tanısında önemini vurgulamaktadır.

Hyun S. Shvartsman ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı doku kültürü çalışmasında, KLK10'un over kanser hücrelerinde yüksek düzeyde ekspresyonu, normal over epitel hücrelerinden 3 kat fazla gözlenmiştir. Seröz over kanser hücrelerinden izole edilen tümör hücreleri KLK10'un göreceli olarak yüksek düzeyde ekspresyonunu göstermiştir. Yapılan mikroarray çalışmalarıyla da normal over epitel hücrelerinden 200 kat fazla KLK10 mRNA seviyesi ölçülmüştür. Serin proteazların hücrelerarası matriksi tekrar modelleme metastazdaki bilinen rolü, bu çalışmada da gösterdiği üzere hK10 proteaz aktivitesi primer tümör bölgesinden tümör hücrelerinin salınımına ve göçüne yol açarak tümörün yayılmasına neden olmaktadır (98).

Luo ve arkadaşları 2001 yılında immunoflorometrik assay geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri bu assay ile serum, anne sütü, seminal plazma ve amniotik sıvı gibi biyolojik sıvılarda hK10 düzeyini ölçmüşlerdir. Kullandıkları bu teknik ile over tümör dokularında hK10'u saflaştırmışlardır. 79 over kanserli hasta ile yaptıkları bu çalışmada hastaların %56'sında hK10 düzeyinin önemli ölçüde yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Aynı çalışma grubu yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada over kanserinde hK10 üretiminin kötü prognoz ve ileri evre hastalıkla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun da CA125 gibi hK10'un da potansiyel olarak biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini ve hastalığın seyrinde ve nüksünde takip amaçlı kullanılabildiğini ancak erken evre tanıda kullanılamayacağını belirtmişlerdir (107).

Jyotsna Batra ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada çalıştıkları KLK10 SNPlar ile over kanseri sağkalımı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yaptıkları in siliko analizlerde KLK10'un düzenleyici bölgeleri over kanser hücre hatlarında dizilenmiştir. Yapılan bu dizileme çalışmasında 2 önemli SNP ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri rs3760737 ve diğeri rs3760738'dir. SNP rs 3760738 over kanseri kültür hücrelerinin çoğunda homozigot olarak görülmüştür (119).

Çalışmamızda Kallikrein 10 (KLK10) geni polimorfizmi genotip frekansları kontrol ve over kanseri hasta gruplarında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2=1,799$, $p=0,407$). Kontrol grubunda yer alanların %54'ü ($n=27$) GG genotipine, %2'si ($n=1$) TT genotipine, %44'ü ($n=22$) GT genotipine sahipken, hasta grubunun %60'ı ($n=30$) GG genotipine, %6'sı ($n=3$) TT genotipine ve %34'ü ($n=17$) GT genotipine sahiptir. Kallikrein 10 (KLK10) rs7259451 polimorfizmi toplum frekansı açısından değerlendirildiğinde; 57 bireyin GG (%57), 4 bireyin TT (%4) ve 39 bireyin GT (%39) genotipine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada da görüldüğü üzere hasta grubunda KLK10 geni polimorfizmi GG homozigot genotipi %60 oranında diğer genotiplere göre fazla oranda gözlenmiştir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki;

Over kanseri hastalarının periferik kan örneklerinden çalışılarak incelenen KLK10 rs7259451 polimorfizmi popülasyonumuzda ilk defa incelenmiş olup, genotipler arasında hasta ve sağlıklı kontrol grupları içinde istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir.

Yaptığımız allelik diskriminasyon çalışmasında mutant tip T alleli taşıyanların oranı hasta grubunda %23 ($n=20$), kontrol grubunda %24 ($n=23$) olduğu gözlenmiş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanılmamıştır. Ayrıca T alleli taşıyan bireylerin frekansının over kanserli hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu ve hastalık için 1,28 kat koruyucu etkiye sahip olabileceği izlenimi edinilmiştir ($p=0,545$, $\chi^2:0,367$, OR:0,783 %95 CI 0,354-1,730). G alleli taşıyanların ise %77'si ($n=47$) hasta grubunda, %76'sı ($n=49$) kontrol grubunda yer almakta olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ($p=0,617$, $\chi^2:1,042$, OR:0,320 %95 CI 0,032-3,184).

Çalışma grubu ile demografik veriler karşılaştırıldığında yaş ($55,34 \pm 12,94$, $p < 0,005$), vücut kitle indeksi ($29,36 \pm 6,33$, $p < 0,005$, %95 CI 4,32-8,45), vücut yüzey alanı ($1,77 \pm 0,17$, $p = 0,005$, %95 CI 0,04-0,17) ve açlık kan şekeri ($106,27 \pm 31,97$, $p < 0,005$, %95 CI 10,36-28,81) değerleri hasta grubunda yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmektedir.

Elde ettiğimiz ve istatistiksel olarak anlamlılık gösteren diğer parametreler ise hipertansiyon ($p < 0,005$), diyabet ($p < 0,005$) ve alkol kullanımı ($x^2: 23,310$, $p < 0,005$, OD:0,028 %95 CI 0,04-0,221) dir. Sigara kullanımına baktığımızda hasta grubunda %16'lık bir oran ile sigara kullanımı görülürken, bu oran kontrol grubunda %48'lik oran ile yüksek bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($x^2: 11,765$, $p < 0,05$, OD:0,206 %95 CI 0,081-0,522).

Analizler sonrasında elde ettiğimiz klinik veriler hasta ve kontrol grupları arasında incelendiğinde menopoz durumu ($x^2: 43,577$, $p < 0,005$, OD:23,917 %95 CI 8,411-68,009), gebelik durumu ($x^2: 13,752$, $p < 0,005$, OD:5,091 %95 CI 2,091-12,396) ve doğum durumları ($x^2: 10,667$, $p < 0,005$, OD:4,030 %95 CI 1,712-9,488) arasında hasta grubundaki değerler kontrol grubuna göre yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Hastaların %82'si menopoz sonrası dönemde yer alırken bu oran kontrol grubunda %16 ile düşük seviyededir. Gebe kalma sayısı > 1 durumu hastalarda yüksek görülmüş ve over kanserine yakalanma riskini 1.8 kat arttırdığı gözlenmiştir. Aynı istatistik doğum durumu için yapıldığında doğum durumu > 1 olanların çoğunun hasta grubunda olduğu ve bu durumun over kanserine yakalanma riskini 1.75 kat arttırdığı görülmüştür.

Çalışma grubunda incelediğimiz demografik verilere baktığımızda hasta grubunda açlık kan şekeri ($95,98 \pm 11,79$) ve vücut kitle indeksi ($29,15 \pm 5,83$) değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmiştir. Açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi parametreleri için ileri düzeyde inceleme için logistik regresyon analizi yapılmış ve açlık kan şekerinin over kanserine yakalanma riskini 1,11 kat, vücut kitle indeksi oranının ise hastalığa yakalanma riskini 1,32 kat arttırdığı görülmüştür.

KLK10 polimorfizminin over kanserli hasta gruplarında doğrudan bir ilişkisi bulunmamakla beraber, rs7259451 polimorfizmi Türk toplumunda herhangi bir risk taşımamaktadır. Over kanser dokusu ve over kanseri hücre hatlarında hK10 proteini ekspresyonu ile KLK10 mRNA düzeylerinin ortak bir grup içinde beraber çalışılarak analiz edilmesi çalışmanın gelecekteki hedefini oluşturmaktadır.



KAYNAKLAR

1. AIHW, Ovarian cancer in Australia: an overview. Cancer. Australian Institute of Health and Welfare, Canberra, 2010.
2. Cancer-Research-UK., Ovarian cancer survival statistics, 2011.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA, *Cancer J Clin.* 2013. 63:11-30.
4. Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global Cancer Statistics. A cancer journal for clinicians.* 2011. March/ April, 61(2): 69-90.
5. Köse RM, Başara BB, Yentür GK. *TC. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı.* 2013. ISBN, 978-975-590-508-2.
6. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol.* 2006. 7:925-934.
7. Sghorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F. Epitelian ovarian cancer. *Williams Gynecology.* 2008. 1st ed. 716-38.
8. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implication for diagnosis and treatment. *Radiographics.* 2011. 31(3), 625-46.
9. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke- Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2003. 21:3194-3200.
10. Bast RC Jr, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer.* 2009. 9: 415-428.
11. Yousef GM, Polymeris ME, Yacoub GM, Scorilas A, Soosaipillai A, Popalis C, Fracchioli S, Katsaros D, Diamandis EP. Parallel overexpression of seven kallikrein genes in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2003. 63:2223-2227.

12. Clements JA, Willemsen NM, Myers M, Dong Y. The tissue kallikrein family of serine proteases: functional roles in human disease and potential as clinical biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2004. 41:265-312.
13. Bast R. C., Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1983. 309: 883-887.
14. Bast RC, Jr Xu, FJ Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA125: the past and the future. *Int J. Biol. Markers.* 1998. 13:179-187.
15. Allain, DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes: a paper from the 2007 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2008. 10(5), 383-395.
16. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012. 13(4), 385-394.
17. Siegel RL, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, *Ca Cancer J Clin.* 2015. 65, 5-29.
18. Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013.
19. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/incidence#heading-One>.
20. Kindelberger, DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a casual relationship. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007. 31(2), 161-169.
21. Kopuz E, Saip E, Salihoglu Y, Jinekolojik tümörler, *Klinik Onkoloji.* 2000. 289-290.
22. Montes, A.F., Gómez, J.G., Viejo, M.N., Bermejo, M.A., Urrutia, S.A., Mata, J.G, Epidemiology and etiology of ovarian cancer, *Ovarian Cancer – Basic Science Perspective.* 2012. ISBN: 978-953-307-812-0.
23. Chu, C.S., Rubin, S.C., Screening for ovarian cancer in the general population, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2005. 20(2), 307–320.

24. Berek, J.S., Erk A (Ed). Over Kanseri'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, *Novak Jinekoloji*. 2004. 1245-321.
25. Berek, J.S., Crum, C., Friedlander, M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012.119(2), 118-129.
26. FIGO, *Ovarian Cancer Staging Effective*.2014.
27. <http://www.drjenniferashton.com/>
28. Nolen BM, Lokshin AE. Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncology*. 2012. Jan;8(1):55–71.
29. Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F, et al. Epithelial ovarian cancer. *Williams Gynecology*. 2008. p. 716–38.
30. Coleman RL and Gershenson DM. Neoplastic diseases of the ovary. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, eds. *Comprehensive Gynecology*. 2007. 5th ed. p. 839–75.
31. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007. Jan 15;109(2):221–7.
32. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2005. Nov;99(2):267–77.
33. Benedet JL, Bender H, Jones H III, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO staging classifications and the clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet*. 2000. 70:209-62.
34. Gültekin M. Epitelyel Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler (tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
35. Heintz HP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT et al. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003. 83(1)135-66.
36. Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan C M. Tumor Markers in Gynecologic Oncology: A Literature Review. *The Medical Journal of Kocatepe*. Eylül 2011. 12:157-63.

37. Duffy MJ. Proteases as prognostic markers of cancer. *Clin Cancer Res.* 1996. 2:613–618.
38. Borgono CA, Diamandis EP. The emerging roles of human kallikreins in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004. 4: 876– 890.
39. Pampalakis G, Sotiropoulou G. Tissue kallikrein proteolytic cascade pathways in normal physiology and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2007. 1776: 22– 31.
40. Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, Hu JCC, Bartlett JD, Simmer JP. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biol Chem.* 2008. 389,695–700.
41. Scarisbrick IA, Limbo R, Vandell AG, Keegan M, Blaber SI, Blaber M, Sneve D, Lucchinetti CF, Rodriguez M, Diamandis EP. Kallikreins are associated with secondary progressive multiple sclerosis and promote neurodegeneration. *Biol Chem.* 2008. 389, 739–746.
42. Oikonomopoulou K, Hansen KK, Chapman K, Vergnolle N, Diamandis EP, Hollenberg MD. Kallikrein-mediated activation of PARs in inflammation and nociception. *Inflamm Res.* 2007. 56 (Suppl 3), S499–S502.
43. Shaw JL, Diamandis EP. A potential role for tissue kallikrein-related peptidases in human cervico-vaginal physiology. *Biol Chem.* 2008. 389,681–688.
44. Smith Jr RS, Gao L, Chao L, Chao J. Tissue kallikrein and kinin infusion promotes neovascularization in limb ischemia. *Biol Chem.* 2008. 389,725–730.
45. Paliouras M, Borgono C, Diamandis E. Human tissue kallikreins: the cancer biomarker family. *Cancer Lett.* 2007. 249: 61– 79.
46. Stavropoulou P, Gregorakisb AK, Plebanic M, Scorilasa A (2005) Expression analysis and prognostic significance of human kallikrein 11 in prostate cancer. *Clinica Chimica Acta.* 2005. 357: 190– 195.
47. Yoshida S, Taniguchi M, Suemoto T, Oka T, He X, Shiosaka S. cDNA cloning and expression of a novel serine protease, TLSP. *Biochim Biophys. Acta.* 1998. 1399,225 –8.

48. Yousef GM, Scorilas A, Diamandis EP. Genomic organization, mapping, tissue expression, and hormonal regulation of trypsin- like serine protease (TLSP PRSS20), a new member of the human kallikrein gene family. *Genomics*. 2000. 63,88 –96.
49. Mitsui S, Yamada T, Okui A, Kominami K, Uemura H, Yamaguchi N. A novel isoform of a kallikrein-like protease, TLSP/Hippostasin, (PRSS20), is expressed in the human brain and prostate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000. 272,205–11.
50. Nakamura T, Mitsui S, Okui A, Kominami K, Nomoto T, Ukimura O, et al. Alternative splicing isoforms of hippostasin (PRSS20/KLK11) in prostate cancer cell lines. *The Prostate*. 2001. 49,72–8.
51. Nakamura T, Mitsui S, Okui A, Miki T, Yamaguchi N. Molecular cloning and expression of a variant form of hippostasin/KLK11 in prostate. *The Prostate*. 2003. 54,299– 305.
52. Nakamura T, Stephan C, Scorilas A, Yousef GM, Jung K, Diamandis EP. Quantitative analysis of hippostasin/KLK11 gene expression in cancerous and noncancerous prostatic tissues. *Urology*. 2003. 61,1042–6.
53. Pignataro L, Sambataro G, Pagani D, Pruneri G. Clinico-prognostic value of D-type cyclins and p27 in laryngeal cancer patients: a review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005. 25,75–85. (kt45)
54. Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G, et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003. 47,65–80.
55. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN. *Int J Cancer*. 2008. 127, 2893–917.
56. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2006. 32,504–15.
57. Hardisson D. Molecular pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003. 260, 502–8.

58. Rodrigo JP, Ferlito A, Suarez C, Shaha AR, Silver CE, Devaney KO, et al. New molecular diagnostic methods in head and neck cancer. *Head Neck*. 2005. 27, 995–1003.
59. Diamandis EP, Yousef GM, Clements J, Ashworth LK, Yoshida S, Egelrud T, et al. New nomenclature for the human tissue kallikrein gene family. *Clin Chem*. 2000. 46:1855–8.
60. Hooper JD, Bui LT, Rae FK, Harvey TJ, Myers SA, Ashworth LK, Clements JA. Identification and characterization of KLK14, a novel kallikrein serine protease gene located on human chromosome 19q13.4 and expressed in prostate and skeletal muscle. *Genomics*. 2001. 73:117–122.
61. Stephenson SA, Verity K, Ashworth LK, Clements JA. Localization of a new prostate-specific antigen-related serine protease gene, KLK4, is evidence for an expanded human kallikrein gene family cluster on chromosome 19q13.3-13.4. *J Biol Chem*. 1999. 274:23210–23214.
62. Harvey TJ, Hooper JD, Myers SA, Stephenson SA, Ashworth LK, Clements JA. Tissue-specific expression patterns and fine mapping of the human kallikrein (KLK) locus on proximal 19q13.4. *J Biol Chem*. 2000. 275:37397–37406.
63. Yousef GM, Chang A, Scorilas A, Diamandis EP. Genomic organization of the human kallikrein gene family on chromosome 19q13.3-q13.4. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000. 276:125–133.
64. Gan L, Lee I, Smith R, Argonza-Barrett R, Lei H, McCuaig J, Moss P, Paeper B, Wang K. Sequencing and expression analysis of the serine protease gene cluster located in chromosome 19q13 region. *Gene*. 2000. 257:119–130.
65. Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev*. 1992. 44: 1–80.
66. Schachter M. Kallikreins (kininogenases)—a group of serine proteases with bioregulatory actions. *Pharmacol Rev*. 1979. 31:1–17.
67. Mason AJ, Evans BA, Cox DR, Shine J, Richards RI. Structure of mouse kallikrein gene family suggests a role in specific processing of biologically active peptides. *Nature*. 1983. 303:300–7.

68. Deperthes D, Marceau F, Frenette G, Lazure C, Tremblay RR, Dube JY. Human kallikrein hK2 has low kininogenase activity while prostate specific antigen (hK2) has none. *Biochem Biophys Acta*. 1997. 1343:102–6.
69. Charlesworth MC, Young CYE, Miller VM, Tindall DJ. Kininogenase activity of prostate-derived human glandular kallikrein (hK2) purified from seminal fluid. *J Androl*. 1999. 20:220–9.
70. Magklara A, Scorilas A, Lo´pez-Otin C, Vizoso F, Ruibal A, Diamandis EP. Human glandular kallikrein in breast milk, amniotic fluid, and breast cyst fluid. *Clin Chem*. 1999. 45:1774–80.
71. Black MA, Magklara A, Obiezu C, Levesque MA, Sutherland DJA, Tindall, DJ, et al. Expression of a prostate-associated protein, human glandular kallikrein (hK2), in breast tumors and in normal breast secretions. *Br J Cancer*. 2000. 82:361–7.
72. Lovgren J, Valtonen-Andre C, Marsal K, Lilja H, Lundwall A. Measurement of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in different body fluids. *J Androl*. 1999. 20:348–55.
73. Dube JY, Tremblay RR. Biochemistry and potential roles of prostatic kallikrein hK2. *Mol Urol*. 1997. 1:279–85.
74. Frenette G, Tremblay RR, Lazure C, Dube JY. Prostatic kallikrein hK2, but not prostate-specific antigen (hK3), activates singlechain urokinase-type plasminogen activator. *Int J Cancer*. 1997. 71:897–9.
75. Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. 1985. 76: 1899–903.
76. Woodhouse EC, Chuaqui RF, Liotta LA. General mechanisms of metastasis. *Cancer*. 1997. 80:1529–37.
77. Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 1997. 80: 1260–70.
78. Diamandis EP, Okui A, Mitsui S et al. Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2002. 62:295-300.

- 79.** Chen CD, C.L. Sawyers. NF-kappa B activates prostatespecific antigen expression and is upregulated in androgenindependent prostate cancer. *Mol. Cell. Biol.* 2002. 22, 2862–2870.
- 80.** Gioeli D, B.E. Black, V. Gordon, A. Spencer, C.T. Kesler, S.T. Eblen, B.M. Paschal, M.J. Weber. Stress kinase signaling regulates androgen receptor phosphorylation, transcription, and localization. *Mol. Endocrinol.* 2006. 20,503–515.
- 81.** Lin DL, M.C. Whitney, Z. Yao, E.T. Keller, Interleukin-6 induces androgen responsiveness in prostate cancer cells through up-regulation of androgen receptor expression. *Clin. Cancer Res.* 7, 1773–1781. 2001.
- 82.** Nan B, T. Snabboon, E. Unni, X.J. Yuan, Y.E. Whang, M. Marcelli. The PTEN tumor suppressor is a negative modulator of androgen receptor transcriptional activity. *J. Mol. Endocrinol.* 2003. 31, 169–183.
- 83.** Bakin RE, D. Gioeli, R.A. Sikes, E.A. Bissonette, M.J. Weber. Constitutive activation of the Ras/mitogen-activated protein kinase signaling pathway promotes androgen hypersensitivity in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2003. 63, 1981–1989.
- 84.** Sidiropoulos M, G. Pampalakis, G. Sotiropoulou, D. Katsaros, E.P. Diamandis. Downregulation of human kallikrein 10 (KLK10/NES1) by CpG island hypermethylation in breast, ovarian and prostate cancers. *Tumour Biol.* 2005. 26,324–336.
- 85.** Anisowicz A, Sotiropoulou G, Stenman G, Mok SC, Sager R. A novel protease homolog differentially expressed in breast and ovarian cancer. *Mol Med.* 1996. 2:624–36.
- 86.** Liu XL, Wazer DE, Watanabe K, Band V. Identification of a novel serine protease-like gene, the expression of which is downregulated during breast cancer progression. *Cancer Res.* 1996. 56: 3371–9.
- 87.** Goyal J, Smith KM, Cowan JM, Wazer DE, Lee SW, Band V. The role for NES1 serine protease as a novel tumor suppressor. *Cancer Res.* 1998. 58:4782–6.

- 88.** Underwood LJ, Tanimoto H, Wang Y, Shigemasa K, Parmley TH, O'Brien TJ. Cloning of tumor-associated differentially expressed gene-14, a novel serine protease overexpressed by ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 1999. 59:4435–9.
- 89.** Magklara A, Scorilas A, Katsaros D, Massobrio M, Yousef GM, Fracchioli S, et al. The human KLK8 (neuropsin/ovasin) gene: identification of two novel splice variants and its prognostic value in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2001. 7:806–11.
- 90.** Tanimoto H, Underwood LJ, Shigemasa K, Yan Yan MS, Clarke J, Parmley TH, et al. The stratum corneum chymotryptic enzyme that mediates shedding and desquamation of skin cells is highly overexpressed in ovarian tumor cells. *Cancer.* 1999. 86:2074–82.
- 91.** Obiezu CV, Scorilas A, Katsaros D, Massobrio M, Yousef GM, Fracchioli S, et al. Higher human kallikrein gene 4 (klk4) expression indicates poor prognosis of ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2001. 7:2380–6.
- 92.** Kim H, Scorilas A, Katsaros D, Yousef GM, Massobrio M, Fracchioli S, et al. Human kallikrein gene 5 (KLK5) expression is an indicator of poor prognosis in ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2001. 84:643–50.
- 93.** Dong Y, Kaushal A, Bui L, Chu S, Fuller PJ, Nicklin J, et al. Human kallikrein 4 (KLK4) is highly expressed in serous ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2001. 7:2363–71.
- 94.** Yousef GM, Diamandis EP. The human kallikrein gene family: new biomarkers for ovarian cancer. In: Stack MS, Fishman DA (eds) *Ovarian cancer.* Springer, New York. 2009. pp 165–188.
- 95.** Schmitt M, Magdolen V. Using kallikrein-related peptidases (KLK) as novel cancer biomarkers. *Thromb Haemost.* 2009. 101:222–224.
- 96.** Hibbs K, Skubitz KM, Pambuccian SE, Casey RC, Burleson KM, Oegema TR Jr, Thiele JJ, Grindle SM, Bliss RL, Skubitz AP. Differential gene expression in ovarian carcinoma: identification of potential biomarkers. *Am J Pathol.* 2004. 165:397–414.

- 97.** Luo LY, Katsaros D, Scorilas A, Fracchioli S, Piccinno R, De Rigault la Longrais IA, Howarth DJ, Diamandis EP. Prognostic value of human kallikrein 10 expression in epithelial ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2001. 7:2372–2379.
- 98.** Shvartsman HS, Lu KH, Lee J, Lillie J, Deavers MT, Clifford S, Wolf JK, Mills GB, Bast RC Jr, Gershenson DM, Schmandt R. Overexpression of kallikrein 10 in epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2003. 90:44–50.
- 99.** Yousef GM, Scorilas A, Katsaros D, Fracchioli S, Iskander L, Borgono C, De Rigault la Longrais IA, Puopolo M, Massobrio M, Diamandis EP. Prognostic value of the human kallikrein gene 15 expression in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2003. 21:3119–3126.
- 100.** Scorilas A, Borgono CA, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B, Schmitt M, Diamandis EP. Human kallikrein 13 protein in ovarian cancer cytosols: a new favorable prognostic marker. *J Clin Oncol.* 2004. 22:678–685.
- 101.** Borgono CA, Fracchioli S, Yousef GM, de Rigault la Longrais IA, Luo LY, Soosaipillai A, Puopolo M, Grass L, Scorilas A, Diamandis EP, Katsaros D. Favorable prognostic value of tissue human kallikrein 11 (hK11) in patients with ovarian carcinoma. *Int J Cancer.* 2003. 106:605–610.
- 102.** Luo LY, Katsaros D, Scorilas A, Fracchioli S, Bellino R, van Gramberen M, de Bruijn H, Henrik A, Stenman UH, Massobrio M, van der Zee AG, Vergote I, Diamandis EP. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res.* 2003. 63:807–811.
- 103.** Shih Ie M, Salani R, Fiegl M, Wang TL, Soosaipillai A, Marth C, Muller-Holzner E, Gastl G, Zhang Z, Diamandis EP. Ovarian cancer specific kallikrein profile in effusions. *Gynecol Oncol.* 2007. 105:501–507.
- 104.** Dorn J, Harbeck N, Kates R, Magdolen V, Grass L, Soosaipillai A, Schmalfeldt B, Diamandis EP, Schmitt M. Disease processes may be reflected by correlations among tissue kallikrein proteases but not with proteolytic factors uPA and PAI-1 in primary ovarian carcinoma. *Biol Chem.* 2006. 387:1121–1128.

105. Pisani, P., Parkin, D. M., and Ferlay, J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int. J. Cancer*. 1993. 55: 891–903.
106. Ozols, R. F., Schwartz, P. E., and Eifel, P. J. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: V. T. Devita, S. Hellman, and S. A. Rosenberg (eds.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 1994. 3 Edition, Vol. 2, pp. 1502–1534. Philadelphia: Lippincott.
107. Piver, M. S. Ovarian carcinoma: a decade of progression. *Cancer (Phila.)* 1994. 54: 2706–2715.
108. Trope, C. Prognostic factors in ovarian cancer. *Cancer Treat. Res.* 1998. 95: 287–352.
109. Aznavoorian, S., Murphy, A. N., Stetler-Stevenson, W. G., and Liotta, L. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer (Phila.)*.1993. 71: 1368–1383.
110. Duffy, M. J. Role of proteolytic enzymes in cancer invasion and metastasis. *Clin. Exp. Metastasis*. 1992. 10: 145–155.
111. Duffy, M. J., Reilly, D., O’Sullivan, C., O’Higgins, N., Fennelly, J. J., and Andreasen, P. Urokinase-plasminogen activator, a new and independent prognostic marker in breast cancer. *Cancer Res.*1990. 50: 6827– 6829.
112. Foekens, J. S., Schmitt, M., Pache, L., Van Putton, W., Peters, H. A., Bontenbal, M., Janicke, F., and Klijin, J. G. M. Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator in 671 primary breast cancer patients. *Cancer Res.* 1992, 52: 6101–6105.
113. Thorpe, S., Rochefort, H., Garcia, M., Freiss, G., Christensen, I. J., Khalaf, S., Paulucci, F., Pau, P., Rasmussen, B. B., and Rose, C. Association between high concentrations of Mr 52,000 cathepsin D and poor prognosis in primary human breast cancer. *Cancer Res.* 1989, 49: 6008–6014.
114. Daidone, M. G., Silvestrini, R., D’Errico, A., Di Fronzo, G., Benini, E., Mancini, A. M., Garbisa, S., Liotta, L. A., and Grigioni, W. F. Laminin receptors, collagenase IV and prognosis in node-negative breast cancer. *Int. J. Cancer*. 1991. 48: 529–532.

115. Rosenthal, A. N., and Jacobs, I. J. The role of CA 125 in screening for ovarian cancer. *Int. J. Biol. Markers*, 1998. 13: 216–220.
116. Luo LY, Grass L, Diamandis EP. The normal epithelial cell-specific 1 (NES1) gene is up-regulated by steroid hormones in breast carcinoma cell line BT-474. *Anticancer Res.*2000; 20:981–6.
117. Luo LY, Bunting P, Scorilas A, Diamandis EP. Human kallikrein 10: a novel tumor marker for ovarian carcinoma? *Clin Chim Acta.* 2001; 306:111–8.
118. Motohashi H, Yamamoto M. Carcinogenesis and transcriptional regulation through Maf recognition elements. *Cancer Sci.* 2007;98:135Y139.
119. Batra J, Tan OL, O'Mara T, Zammit R, Nagle CM, Clements JA, Kedda MA, Spurdle AB. Kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) expression and single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer survival. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 May;20(4):529-36.

HAM VERİLER

Crosstabs

Notes		
Output Created		11-NOV-2016 09:34:11
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	100
	File	
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY genotip /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * genotip	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * genotip Crosstabulation

			genotip		
			GG	GT	TT
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	27	22	1
		Expected Count	28,5	19,5	2,0
		% within hasta_kontrol_grubu	54,0%	44,0%	2,0%
		% within genotip	47,4%	56,4%	25,0%
		% of Total	27,0%	22,0%	1,0%
		over ca	Count	30	17
Total		Expected Count	28,5	19,5	2,0
		% within hasta_kontrol_grubu	60,0%	34,0%	6,0%
		% within genotip	52,6%	43,6%	75,0%
		% of Total	30,0%	17,0%	3,0%
		Count	57	39	4
		Expected Count	57,0	39,0	4,0
% within hasta_kontrol_grubu	57,0%	39,0%	4,0%		
% within genotip	100,0%	100,0%	100,0%		
% of Total	57,0%	39,0%	4,0%		

hasta_kontrol_grubu * genotip Crosstabulation

	Total
--	-------

hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	50
		Expected Count	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	100,0%
		% within genotip	50,0%
		% of Total	50,0%
over ca		Count	50
		Expected Count	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	100,0%
		% within genotip	50,0%
		% of Total	50,0%
Total		Count	100
		Expected Count	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	100,0%
		% within genotip	100,0%
		% of Total	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,799 ^a	2	,407
Likelihood Ratio	1,847	2	,397
Linear-by-Linear Association	,030	1	,862
McNemar-Bowker Test	.	.	^b
N of Valid Cases	100		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

b. Computed only for a PxP table, where P must be greater than 1.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,021	,035	,606	,545
N of Valid Cases		100			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca) ^a	

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

Crosstabs

Notes

Output Created		11-NOV-2016 09:48:37
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	100
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<p>CROSSTABS</p> <p>/TABLES=hasta_kontrol_grubu BY genotip</p> <p>/FORMAT=AVALUE TABLES</p> <p>/STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR</p> <p>/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL</p> <p>/COUNT ROUND CELL.</p>
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,01
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * genotip	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * genotip Crosstabulation

			genotip		
			GG	GT	TT
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	27	22	1
		Expected Count	28,5	19,5	2,0
		% within hasta_kontrol_grubu	54,0%	44,0%	2,0%
	over ca	Count	30	17	3
		Expected Count	28,5	19,5	2,0
		% within hasta_kontrol_grubu	60,0%	34,0%	6,0%
Total	kontrol	Count	57	39	4
		Expected Count	57,0	39,0	4,0
		% within hasta_kontrol_grubu	57,0%	39,0%	4,0%
	over ca	Count	30	17	3
		Expected Count	28,5	19,5	2,0
		% within hasta_kontrol_grubu	52,6%	43,6%	75,0%
		% of Total	57,0%	39,0%	4,0%

hasta_kontrol_grubu * genotip Crosstabulation

			Total
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	50
		Expected Count	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	100,0%
		% within genotip	50,0%
		% of Total	50,0%
	over ca	Count	50
		Expected Count	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	100,0%
		% within genotip	50,0%
		% of Total	50,0%
Total		Count	100
		Expected Count	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	100,0%
		% within genotip	100,0%
		% of Total	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,799 ^a	2	,407
Likelihood Ratio	1,847	2	,397
Linear-by-Linear Association	,030	1	,862
McNemar-Bowker Test	.	.	^b
N of Valid Cases	100		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

b. Computed only for a PxP table, where P must be greater than 1.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,021	,035	,606	,545
N of Valid Cases		100			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	^a

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

Crosstabs

Notes

Output Created		11-NOV-2016 09:51:25
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	100
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<p>CROSSTABS</p> <p> /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY GG</p> <p> /FORMAT=AVALUE TABLES</p> <p> /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR</p> <p> /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL</p> <p> /COUNT ROUND CELL.</p>
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,02
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * GG genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * GG genotipi Crosstabulation

			GG genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	23	27	50
		Expected Count	21,5	28,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	46,0%	54,0%	100,0%
	over ca	Count	20	30	50
		Expected Count	21,5	28,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	40,0%	60,0%	100,0%
Total	kontrol	% within GG genotipi	53,5%	47,4%	50,0%
		% of Total	23,0%	27,0%	50,0%
		Count	43	57	100
	over ca	Expected Count	43,0	57,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	43,0%	57,0%	100,0%
		% within GG genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	43,0%	57,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,367 ^a	1	,545		
Continuity Correction ^b	,163	1	,686		
Likelihood Ratio	,367	1	,544		
Fisher's Exact Test				,686	,343
Linear-by-Linear Association	,364	1	,547		
McNemar Test				,382 ^c	
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,060	,099	,606	,545
N of Valid Cases	100			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	1,278 ^a	,578	2,825
For cohort GG genotipi = yok	1,150	,731	1,809
For cohort GG genotipi = var	,900	,640	1,266
N of Valid Cases	100		

a. gg genotipi taşıma 1,2 kat hastalık riskini arttırmaktadır.

Crosstabs

Notes

Output Created		11-NOV-2016 09:54:58
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	100
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY TT TG G T /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,02
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * TT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%
hasta_kontrol_grubu * GT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%
hasta_kontrol_grubu * G alleli	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%
hasta_kontrol_grubu * T alleli	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * TT genotipi

Crosstab

			TT genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	49	1	50
		Expected Count	48,0	2,0	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	98,0%	2,0%	100,0%
		% within TT genotipi	51,0%	25,0%	50,0%
		% of Total	49,0%	1,0%	50,0%
over ca		Count	47	3	50
		Expected Count	48,0	2,0	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	94,0%	6,0%	100,0%
		% within TT genotipi	49,0%	75,0%	50,0%
		% of Total	47,0%	3,0%	50,0%
Total		Count	96	4	100
		Expected Count	96,0	4,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	96,0%	4,0%	100,0%
		% within TT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	96,0%	4,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,042 ^a	1	,307		
Continuity Correction ^b	,260	1	,610		
Likelihood Ratio	1,088	1	,297		
Fisher's Exact Test				,617	,309
Linear-by-Linear Association	1,031	1	,310		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	100				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

	Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement Kappa	,040	,039	1,021	,307
N of Valid Cases	100			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	3,128	,314	31,142
For cohort TT genotipi = yok	1,043	,962	1,130
For cohort TT genotipi = var	,333	,036	3,097
N of Valid Cases	100		

hasta_kontrol_grubu * GT genotipi

Crosstab

			GT genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	28	22	50
		Expected Count	30,5	19,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	56,0%	44,0%	100,0%
		% within GT genotipi	45,9%	56,4%	50,0%
		% of Total	28,0%	22,0%	50,0%
over ca		Count	33	17	50
		Expected Count	30,5	19,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	66,0%	34,0%	100,0%
		% within GT genotipi	54,1%	43,6%	50,0%
		% of Total	33,0%	17,0%	50,0%
Total		Count	61	39	100
		Expected Count	61,0	39,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	61,0%	39,0%	100,0%
		% within GT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	61,0%	39,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,051 ^a	1	,305		
Continuity Correction ^b	,673	1	,412		
Likelihood Ratio	1,053	1	,305		
Fisher's Exact Test				,412	,206
Linear-by-Linear Association	1,040	1	,308		
McNemar Test				,177 ^c	
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	-,100	,097	-1,025	,305
N of Valid Cases		100			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	,656	,292	1,472
For cohort GT genotipi = yok	,848	,619	1,164
For cohort GT genotipi = var	1,294	,787	2,127
N of Valid Cases		100	

hasta_kontrol_grubu * G alleli

Crosstab

			G alleli		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	1	49	50
		Expected Count	2,0	48,0	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	2,0%	98,0%	100,0%
		% within G alleli	25,0%	51,0%	50,0%
		% of Total	1,0%	49,0%	50,0%
over ca		Count	3	47	50
		Expected Count	2,0	48,0	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	6,0%	94,0%	100,0%
		% within G alleli	75,0%	49,0%	50,0%
		% of Total	3,0%	47,0%	50,0%
Total		Count	4	96	100
		Expected Count	4,0	96,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	4,0%	96,0%	100,0%
		% within G alleli	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	4,0%	96,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,042 ^a	1	,307		
Continuity Correction ^b	,260	1	,610		
Likelihood Ratio	1,088	1	,297		
Fisher's Exact Test				,617	,309
Linear-by-Linear Association	1,031	1	,310		
McNemar Test				,000 ^c	
N of Valid Cases	100				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

- b. Computed only for a 2x2 table
c. Binomial distribution used.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	-,040	,039	-1,021	,307
N of Valid Cases		100			

- a. Not assuming the null hypothesis.
b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	,320 ^a	,032	3,184
For cohort G alleli = yok	,333	,036	3,097
For cohort G alleli = var	1,043	,962	1,130
N of Valid Cases		100	

- a. g alleli taşımak 3,125 kat koruyucu etkiye sahiptir.

hasta_kontrol_grubu * T alleli

Crosstab

			T alleli		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	27	23	50
		Expected Count	28,5	21,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	54,0%	46,0%	100,0%
		% within T alleli	47,4%	53,5%	50,0%
		% of Total	27,0%	23,0%	50,0%
over ca		Count	30	20	50
		Expected Count	28,5	21,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	60,0%	40,0%	100,0%
		% within T alleli	52,6%	46,5%	50,0%
		% of Total	30,0%	20,0%	50,0%
Total		Count	57	43	100
		Expected Count	57,0	43,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	57,0%	43,0%	100,0%
		% within T alleli	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	57,0%	43,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,367 ^a	1	,545		
Continuity Correction ^b	,163	1	,686		
Likelihood Ratio	,367	1	,544		
Fisher's Exact Test				,686 ^d	,343
Linear-by-Linear Association	,364	1	,547		
McNemar Test				,410 ^c	
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,50.

- b. Computed only for a 2x2 table
c. Binomial distribution used.
d. o cellde fisher exact değil ,chi kare alınca. İkinde de 2-sided p değerine bak.

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	-,060	,099	-,606	,545
N of Valid Cases		100			

- a. Not assuming the null hypothesis.
b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for hasta_kontrol_grubu (kontrol / over ca)	,783 ^a	,354	1,730
For cohort T alleli = yok	,900	,640	1,266
For cohort T alleli = var	1,150	,731	1,809
N of Valid Cases		100	

- a. t allelinin koruyucu etkisi 1,28 kat olarak görülmüştür.

T-TEST GROUPS=hasta_kontrol_grubu(0 1)
/MISSING=ANALYSIS
/VARIABLES=yaş boy kilo bmi vya Açlık_kan_şekeri
/CRITERIA=CI(.95).

Oneway

Notes

Output Created	11-NOV-2016 11:05:57	
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	50
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on cases with no missing data for any variable in the analysis.
Syntax	ONEWAY CA125 BY genotip /STATISTICS DESCRIPTIVES HOMOGENEITY /MISSING ANALYSIS /POSTHOC=TUKEY BONFERRONI T3 GH ALPHA(0.05).	
Resources	Processor Time	00:00:00,03
	Elapsed Time	00:00:00,05

Descriptives

CA125

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
GG	27	732,9674	1097,62440	211,23791	298,7617	1167,1732
GT	17	1225,6024	1833,67498	444,73151	282,8137	2168,3910
TT	3	2019,0000	2963,70899	1711,09819	-5343,2613	9381,2613
Total	47	993,2417	1536,46033	224,11577	542,1200	1444,3634

Descriptives

CA125

	Minimum	Maximum
GG	8,00	4907,00
GT	10,60	7138,00
TT	28,00	5425,00
Total	8,00	7138,00

Test of Homogeneity of Variances

CA125

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,675	2	44	,033

ANOVA

CA125

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5903448,411	2	2951724,206	1,265	,292
Within Groups	102689227,307	44	2333846,075		
Total	108592675,718	46			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: CA125

	(I) genotip	(J) genotip	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
						Lower Bound
Tukey HSD	GG	GT	-492,63495	472,99451	,555	-1639,8746
		TT	-1286,03259	929,72439	,358	-3541,0624
	GT	GG	492,63495	472,99451	,555	-654,6047
		TT	-793,39765	956,67850	,687	-3113,8041
	TT	GG	1286,03259	929,72439	,358	-968,9972
		GT	793,39765	956,67850	,687	-1527,0088
Bonferroni	GG	GT	-492,63495	472,99451	,910	-1669,9031
		TT	-1286,03259	929,72439	,521	-3600,0868
	GT	GG	492,63495	472,99451	,910	-684,6332
		TT	-793,39765	956,67850	1,000	-3174,5398
	TT	GG	1286,03259	929,72439	,521	-1028,0216
		GT	793,39765	956,67850	1,000	-1587,7445
Dunnett T3	GG	GT	-492,63495	492,34903	,686	-1754,6368
		TT	-1286,03259	1724,08772	,840	-11861,1633
	GT	GG	492,63495	492,34903	,686	-769,3669
		TT	-793,39765	1767,94884	,952	-10591,9633
	TT	GG	1286,03259	1724,08772	,840	-9289,0981
		GT	793,39765	1767,94884	,952	-9005,1680
Games-Howell	GG	GT	-492,63495	492,34903	,584	-1724,5550
		TT	-1286,03259	1724,08772	,765	-11123,1694
	GT	GG	492,63495	492,34903	,584	-739,2851
		TT	-793,39765	1767,94884	,900	-9944,4257
	TT	GG	1286,03259	1724,08772	,765	-8551,1042
		GT	793,39765	1767,94884	,900	-8357,6304

Multiple Comparisons

Dependent Variable: CA125

			95% Confidence Interval
	(I) genotip	(J) genotip	Upper Bound
Tukey HSD	GG	GT	654,6047
		TT	968,9972
	GT	GG	1639,8746
		TT	1527,0088
	TT	GG	3541,0624
		GT	3113,8041
Bonferroni	GG	GT	684,6332
		TT	1028,0216
	GT	GG	1669,9031
		TT	1587,7445
	TT	GG	3600,0868
		GT	3174,5398
Dunnnett T3	GG	GT	769,3669
		TT	9289,0981
	GT	GG	1754,6368
		TT	9005,1680
	TT	GG	11861,1633
		GT	10591,9633
Games-Howell	GG	GT	739,2851
		TT	8551,1042
	GT	GG	1724,5550
		TT	8357,6304
	TT	GG	11123,1694
		GT	9944,4257

Homogeneous Subsets

CA125

			Subset for alpha = 0.05
genotip		N	1
Tukey HSD ^{a,b}	GG	27	732,9674
	GT	17	1225,6024
	TT	3	2019,0000
	Sig.		,268

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6,990.

b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

FREQUENCIES VARIABLES=yaşaralığı
/ORDER=ANALYSIS.

Crosstabs

Notes

Output Created		15-NOV-2016 15:05:49
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data	100
	File	
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=GG BY GT.TT /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ CORR /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,02
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
GG genotipi * GT+TT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

GG genotipi * GT+TT genotipi Crosstabulation

			GT+TT genotipi		Total
			yok	var	
GG genotipi	yok	Count	0	43	43
		Expected Count	24,5	18,5	43,0
		% within GG genotipi	0,0%	100,0%	100,0%
		% within GT+TT genotipi	0,0%	100,0%	43,0%
		% of Total	0,0%	43,0%	43,0%
GG genotipi	var	Count	57	0	57
		Expected Count	32,5	24,5	57,0
		% within GG genotipi	100,0%	0,0%	100,0%
		% within GT+TT genotipi	100,0%	0,0%	57,0%
		% of Total	57,0%	0,0%	57,0%
Total		Count	57	43	100
		Expected Count	57,0	43,0	100,0
		% within GG genotipi	57,0%	43,0%	100,0%
		% within GT+TT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	57,0%	43,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	100,000 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	95,962	1	,000		
Likelihood Ratio	136,663	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	99,000	1	,000		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,49.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a
Interval by Interval	Pearson's R	-1,000	,000 ^b
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-1,000	,000 ^b
N of Valid Cases		100	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Based on normal approximation.

Crosstabs

Notes

Output Created	15-NOV-2016 15:06:25	
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	100
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax	CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY GG GT.TT /FORMAT=AVALUE TABLES /CELLS=COUNT /COUNT ROUND CELL.	
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,11
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * GG genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%
hasta_kontrol_grubu * GT+TT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * GG genotipi Crosstabulation

Count

		GG genotipi		Total
		yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	23	27	50
	over ca	20	30	50
Total		43	57	100

hasta_kontrol_grubu * GT+TT genotipi Crosstabulation

Count

		GT+TT genotipi		Total
		yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	27	23	50
	over ca	30	20	50
Total		57	43	100

CROSSTABS

```

/TABLES=hasta_kontrol_grubu BY GG GT.TT
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL
/COUNT ROUND CELL.
    
```

Crosstabs

Notes

Output Created		15-NOV-2016 15:08:25
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	100
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY GG GT.TT /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * GG genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%
hasta_kontrol_grubu * GT+TT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * GG genotipi

Crosstab

			GG genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	23	27	50
		Expected Count	21,5	28,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	46,0%	54,0%	100,0%
	over ca	Count	20	30	50
		Expected Count	21,5	28,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	40,0%	60,0%	100,0%
Total	kontrol	Count	43	57	100
		Expected Count	43,0	57,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	43,0%	57,0%	100,0%
	over ca	Count	20	30	50
		Expected Count	21,5	28,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	40,0%	60,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,367 ^a	1	,545		
Continuity Correction ^b	,163	1	,686		
Likelihood Ratio	,367	1	,544		
Fisher's Exact Test				,686	,343
Linear-by-Linear Association	,364	1	,547		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,50.

b. Computed only for a 2x2 table

hasta_kontrol_grubu * GT+TT genotipi

Crosstab

			GT+TT genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	27	23	50
		Expected Count	28,5	21,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	54,0%	46,0%	100,0%
		% within GT+TT genotipi	47,4%	53,5%	50,0%
		% of Total	27,0%	23,0%	50,0%
		<hr/>			
hasta_kontrol_grubu	over ca	Count	30	20	50
		Expected Count	28,5	21,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	60,0%	40,0%	100,0%
		% within GT+TT genotipi	52,6%	46,5%	50,0%
		% of Total	30,0%	20,0%	50,0%
		<hr/>			
Total		Count	57	43	100
		Expected Count	57,0	43,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	57,0%	43,0%	100,0%
		% within GT+TT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	57,0%	43,0%	100,0%
		<hr/>			

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,367 ^a	1	,545		
Continuity Correction ^b	,163	1	,686		
Likelihood Ratio	,367	1	,544		
Fisher's Exact Test				,686	,343
Linear-by-Linear Association	,364	1	,547		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,50.

b. Computed only for a 2x2 table

CROSSTABS

```

/TABLES=hasta_kontrol_grubu BY GT.TT TT
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL
/COUNT ROUND CELL.

```


Crosstabs

Notes

Output Created		15-NOV-2016 15:09:32
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	100
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<p>CROSSTABS</p> <p> /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY GT.TT TT</p> <p> /FORMAT=AVALUE TABLES</p> <p> /STATISTICS=CHISQ</p> <p> /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL</p> <p> /COUNT ROUND CELL.</p>
Resources	Processor Time	00:00:00,02
	Elapsed Time	00:00:00,02
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * GT+TT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%
hasta_kontrol_grubu * TT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * GT+TT genotipi

Crosstab

			GT+TT genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	27	23	50
		Expected Count	28,5	21,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	54,0%	46,0%	100,0%
	over ca	Count	30	20	50
		Expected Count	28,5	21,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	60,0%	40,0%	100,0%
Total	kontrol	% within GT+TT genotipi	47,4%	53,5%	50,0%
		% of Total	27,0%	23,0%	50,0%
		Count	57	43	100
	over ca	Expected Count	57,0	43,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	57,0%	43,0%	100,0%
		% within GT+TT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	57,0%	43,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,367 ^a	1	,545		
Continuity Correction ^b	,163	1	,686		
Likelihood Ratio	,367	1	,544		
Fisher's Exact Test				,686	,343
Linear-by-Linear Association	,364	1	,547		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,50.

b. Computed only for a 2x2 table

hasta_kontrol_grubu * TT genotipi

Crosstab

			TT genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	49	1	50
		Expected Count	48,0	2,0	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	98,0%	2,0%	100,0%
		% within TT genotipi	51,0%	25,0%	50,0%
		% of Total	49,0%	1,0%	50,0%
over ca		Count	47	3	50
		Expected Count	48,0	2,0	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	94,0%	6,0%	100,0%
		% within TT genotipi	49,0%	75,0%	50,0%
		% of Total	47,0%	3,0%	50,0%
Total		Count	96	4	100
		Expected Count	96,0	4,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	96,0%	4,0%	100,0%
		% within TT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	96,0%	4,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,042 ^a	1	,307		
Continuity Correction ^b	,260	1	,610		
Likelihood Ratio	1,088	1	,297		
Fisher's Exact Test				,617	,309
Linear-by-Linear Association	1,031	1	,310		
N of Valid Cases	100				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,00.

b. Computed only for a 2x2 table

CROSSTABS

```

/TABLES=hasta_kontrol_grubu BY TG GG.TT
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL
/COUNT ROUND CELL.
    
```

Crosstabs

Notes

Output Created		15-NOV-2016 15:10:43
Comments		
Input	Data	C:\Users\h\Desktop\PhD.tez-makale\totalliste.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	100
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		CROSSTABS /TABLES=hasta_kontrol_grubu BY TG GG.TT /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ /CELLS=COUNT EXPECTED ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00,00
	Elapsed Time	00:00:00,00
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	131029

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
hasta_kontrol_grubu * GT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%
hasta_kontrol_grubu * GG+TT genotipi	100	100,0%	0	0,0%	100	100,0%

hasta_kontrol_grubu * GT genotipi

Crosstab

			GT genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	28	22	50
		Expected Count	30,5	19,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	56,0%	44,0%	100,0%
	over ca	Count	33	17	50
		Expected Count	30,5	19,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	66,0%	34,0%	100,0%
Total	kontrol	% within GT genotipi	45,9%	56,4%	50,0%
		% of Total	28,0%	22,0%	50,0%
		Count	61	39	100
	over ca	Expected Count	61,0	39,0	100,0
		% within	61,0%	39,0%	100,0%
		% within GT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	61,0%	39,0%	100,0%		

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,051 ^a	1	,305		
Continuity Correction ^b	,673	1	,412		
Likelihood Ratio	1,053	1	,305		
Fisher's Exact Test				,412	,206
Linear-by-Linear Association	1,040	1	,308		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,50.

b. Computed only for a 2x2 table

hasta_kontrol_grubu * GG+TT genotipi

Crosstab

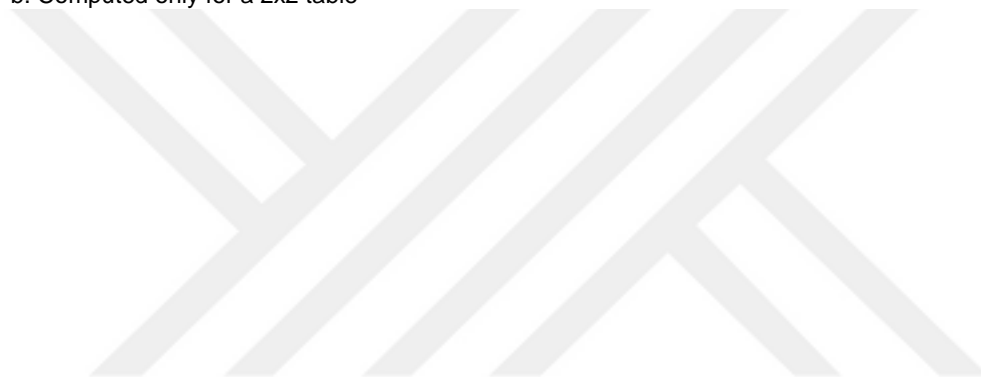
			GG+TT genotipi		Total
			yok	var	
hasta_kontrol_grubu	kontrol	Count	23	27	50
		Expected Count	20,5	29,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	46,0%	54,0%	100,0%
		% within GG+TT genotipi	56,1%	45,8%	50,0%
		% of Total	23,0%	27,0%	50,0%
		<hr/>			
over ca		Count	18	32	50
		Expected Count	20,5	29,5	50,0
		% within hasta_kontrol_grubu	36,0%	64,0%	100,0%
		% within GG+TT genotipi	43,9%	54,2%	50,0%
		% of Total	18,0%	32,0%	50,0%
		<hr/>			
Total		Count	41	59	100
		Expected Count	41,0	59,0	100,0
		% within hasta_kontrol_grubu	41,0%	59,0%	100,0%
		% within GG+TT genotipi	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	41,0%	59,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,033 ^a	1	,309		
Continuity Correction ^b	,661	1	,416		
Likelihood Ratio	1,036	1	,309		
Fisher's Exact Test				,416	,208
Linear-by-Linear Association	1,023	1	,312		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,50.

b. Computed only for a 2x2 table



Araştırmanın Açık Adı: İnsan Kallikrein 10 Geni Tek Nükleotit Polimorfizminin Over kanser gelişimindeki etkisinin araştırılması

Araştırmanın Özeti:

Over kanseri, kadınlar arasında dünya üzerinde altıncı en sık kanser türü olmasıyla ve dişi üreme sistemi kanserleri arasında ölüm oranının en yüksek olmasıyla karakterizedir. ABD’de yapılan bir istatistiğe göre yılda 14.400 ölüm oranıyla seyreden over kanserinin bu kadar ölümcül olmasının nedeni, hastalığın metastaz yapana kadar semptom vermemesidir.

Bu zamana kadar over kanseri için kullanılan CA125 biyobelirtecinin hastalık diagnoz, prognoz ve tedavi yaklaşımları için iyi bir belirteç olmadığı ve özgünlüğünün düşük olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Kallikreinler 19q13.4 yerleşimli 15 gen tarafından kodlanan serin proteaz ailesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar kallikreinlerin kanser gelişimine etkisini, hücreler arası matris yıkımı, invazyon ve metastaz özelliklerini tetikleyerek yaptıklarını göstermiştir. En iyi bilinen kallikrein prostat spesifik antijen olan PSA’dır. Kallikrein 4, 5, 6, 7, 9, 10,11,13, ve 14 gen grubu over, prostat ve testiküler kanser tanısında kullanılmaktadır. Bunlarında arasında hK6, hK10 ve hK11 potansiyel serolojik epitel over kanseri biyobelirteci olarak görülmektedir.

Tüm bu çalışmalar ışığında, daha önce KLK 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14 ve 15 in farklı düzeylerde over kanserinde ekspresyonu gösterilmiş, KLK 8, 9, 11 ve 14 ün erken dönem over kanser gelişimine etkisi gösterilmiştir.

Bu çalışmamızda amacımız, Kalikrein 10 Tek Nükleotit Polimorfizminin Over Kanseri gelişimi üzerine etkisinin incelenmesidir.

İş bu anlaşma ile, biyolojik materyali gönderen araştırmacı ve kurum **İnsan Kallikrein 10 Geni Tek Nükleotit Polimorfizminin Over kanser gelişimindeki etkisinin araştırılması**

isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek **2 ml kan** araştırma amaçla kullanılacak biyolojik materyali **Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, 26 Ağustos Yerleşkesi 34755, Ataşehir/İstanbul** adresindeki **Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı** merkeze göndermeden önce ALICI kurumdan aşağıdaki koşulları kabul etmesi istenmektedir;

1. Gönderilen biyolojik materyaller yalnızca yukarıda yazılı amaç için, ya da gönderici kurumun yeniden yazılı iznini almak koşulu ile ikincil amaç için kullanılabilir.
2. ALICI biyolojik materyali gönderici kurumun yazılı izni olmadan üçüncü şahıslara vermeyecektir. ALICI üçüncü şahıslardan gelebilecek istekleri GÖNDERİCİ’ye bildirecektir.
3. Biyolojik materyaller GÖNDERİCİ tarafından bireyin kimlik bilgileri olmaksızın ALICI’ya gönderilecektir.
4. ALICI biyolojik materyalleri Birleşmiş Milletler İnsan Genomu ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak kullanacaktır.
5. Biyolojik materyaller ALICI’ya gönderilmeden önce biyolojik materyalin sağlandığı kişilere ait Sağlık Bakanlığı’nın ve Etik Kurul’un onayladığı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun her bir gönüllüden alınmış olması gerekmektedir.

6. Bu anlaşma ile gönderilecek biyolojik materyalin araştırma için kullanılacak olduğu ve biyolojik materyal kullanımının bazı tehlikeli özelliklerinin var olduğu ALICI tarafından kabul edilmektedir. Biyolojik materyali sağlayan kurum bu konuda sorumlu değildir.
7. GÖNDERİCİ ve ALICI yapılacak ortak bir yayınlı ya da doğabilecek patent hakkı ve ticari gelişmelerle ilgili haklarını araştırma başlangıcında karşılıklı olarak belirleyecektir.
8. Bu anlaşma aşağıdaki iki maddeden herhangi birinin gerçekleşmesi halinde son bulacaktır.
 - a. Araştırmanın sonlanması durumunda,
 - b. Taraflardan herhangi birinin diğerine gönderdiği yazılı uyarıyı takiben 30 (otuz) gün içinde Anlaşma kurallarına uymama; patent haklarının ihlali veya sağlık tehdidi oluşturan riskler dışında bu anlaşma 8 (b) koşulunda materyali sağlayan tarafın yazılı uyarısı ile bitirilecek olursa ALICI'nın araştırmasının engellenmemesi için ve ALICI'nın isteği üzerine materyali sağlayan araştırmacı 1 (bir) yıla kadar varan bir süre içinde anlaşmanın sonlanacağı bir tarih belirleyebilir.
9. ALICI bu anlaşmanın bitiminde bütün materyalleri geri vermeyi veya ortadan kaldırmayı ve bunu belgelemeyi kabul eder.
10. GÖNDERİCİ biyolojik materyali toplama, hazırlama ve göndermek için bir ücret talep ediyorsa bu ücret burada belirtilecektir.
11. Bu anlaşmanın yürümesinde ALICI ve GÖNDERİCİ kurum amirleri ile destekleyici sorumludur. Anlaşmazlık halinde ihtilafın çözümü için her iki ülke mahkemeleri de yetkilidir.

BİYOLOJİK MATERYALİ GÖNDEREN ARAŞTIRMACI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	Doç. Dr. Rukset Attar
Uzmanlık Alanı:	Kadın Doğum
Kurumu:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi
Adresi:	Devlet Yolu Ankara Caddesi 102/104 Kozyatağı/İstanbul
Telefon:	0216 578 48 00
Faks:	
E-posta:	



KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU

Adı Soyadı ve Unvanı:	Prof. Dr. Ahmet Büyükcören
Uzmanlık Alanı:	Kadın Doğum
Kurumu:	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adresi:	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çapa/ Fatih
Telefon:	
Faks:	
E-posta:	

BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	Biyolog Nazlı Uçunoğlu
Uzmanlık Alanı:	Moleküler Biyoloji, Onkoloji
Kurumu:	Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Adresi:	26 Ağustos Yerleşkesi Kayışdağı/Ataşehir/İstanbul
Telefon:	05388110834
Faks:	
E-posta:	naz_zli@hotmail.com

Bu anlaşmada belirtilen koşulları okudum ve anladım. Gönderilen materyalde bu anlaşmada belirtilen koşullara uyacağımı taahhüt ederim.

	Gönderen Araştırmacı	Gönderen Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Klinik Şefi / Ana Bilim Dalı Başkanı	Kurum Amiri / Rektör veya Yetkilendirdiği Makam	Alıcı Kurum Yetkilisi
El Yazısı ile Adı Soyadı Unvanı					
Tarih					
İmza					

Not: Bu anlaşmada yer alan alıcı kurum yetkilisinin imzası yerine alıcı kurum tarafından verilecek olan ve içerik olarak bu anlaşmadaki hükümlere benzer hükümleri içeren imzalı "end use certificate" "son kullanım sertifikası" de kabul edilir.

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Hastanın veya yerine onam verecek kişinin okuma, anlama, konuşma, dil sorunu mevcut mu?
Evet Hayır
Cevabınız EVET ise Hasta İlişkileri Sorumlusu ile iletişim kurunuz.

Tercüman gerektiyse;

Tercümanın adı _____

İmza _____

Tarih _____

Sayın Hastamız,

- Bu belge bilgilendirilme ve aydınlatılmış onam haklarınızdan yararlanabilmenizi amaçlamaktadır.
- Size gerçekleştirilebilecek klinik araştırmalar amaçlı girişimler konusunda, tüm seçenekler ile bu girişimlerin yarar ve muhtemel zararları konusunda anlayabileceğiniz şekilde **bilgi alma hakkınız ve bir kopyasını isteme hakkınız** vardır.
- Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında **bilgilendirmeyi reddedebilirsiniz**. Yazılı bildirmek koşulu ile bilgi almama veya yerinize güvendiğiniz bir kimsenin bilgilendirilmesini talep etme hakkına sahipsiniz.
- Klinik araştırmalara katılım konusunda bilgilendirildikten sonra bunu kabul edebilirsiniz. Ya da **karar verebilmek için uygun zaman talep edebilirsiniz**.
- Hayatınız veya hayati organlarınız tehlikede olmadığı sürece onamınızı (yazılı talep etme koşulu ile) **dilediğiniz zaman geri alabilir** ya da önceden kabul etmediğiniz herhangi bir tanı/televi amaçlı girişimi **tekrar talep edebilirsiniz**.
- Hastanemizde verilen hizmetleri **Hastane Tanıtım Broşüründen** edinebilirsiniz. Ayrıca Hastanemiz personeli hakkında <http://www.yeditepehastanesi.com.tr/> web sayfamızdan daha detaylı bilgilere ulaşabilirsiniz.
- Burada belirtilenlerden başka sorularınız varsa bunları yanıtlamak görevimizdir.



Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

TANIMLAMA

Araştırmanın Adı / Protokol numarası

İnsan Kallikrein 10 Geni Tek Nükleotit Polimorfizminin Over kanser gelişimindeki etkisinin araştırılması

Araştırma Konusu

İnsan Kallikrein 10 Geni Tek Nükleotit Polimorfizminin Over kanser gelişimindeki etkisinin araştırılması

Araştırmaya Katılımcı Sayısı

100

Bu araştırmanın

Amacı

Bu çalışmamızda amacımız, Kalikrein 10 Tek Nükleotit Polimorfizminin Over Kanseri gelişimi üzerine etkisinin incelenmesidir.

Süresi

1 Yıl

İzlenecek Yöntem / Yöntemler

DNA izolasyonu, GZ-PZR

Araştırma Sonunda Beklenen Fayda

Hastalığın seyrinde genetik etmenlerin belirlenmesi

Alternatif Tedavi Veya Girişimler

Bu çalışma bir ilaç çalışması değildir.

Risk / rahatsızlık durumlarında yapılması gerekenler

Bu çalışma bir ilaç çalışması değildir.

 <p>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ</p>	<h2>Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu</h2>
--	--

Aşağıdaki özel durumlara ait katılımcı var mı?

	EVET*	HAYIR
Çocuk		X
Mahkum		X
Gebe		X
Mental yetersizlik		X
Sosyoekonomik eğitim olarak yetersiz		X

*Ancak çocuklarda, hamilelik, lohusalık ve emzirme dönemlerinde ve kısıtlılık durumunda; gönüllüler yönünden araştırmadan doğrudan fayda sağlanacağı umuluyor ve araştırma gönüllü sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşıyor ise, usulüne uygun bir şekilde alınmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile birlikte ilgili etik kurulun onayı ve Bakanlık izni alınmak suretiyle araştırmaya izin verilebilir.

ONAM (RIZA)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu durumda hastanenin çalışma düzeni ve hastalara verilen bakımda aksaklık olmayacağı konusunda bilgilendirildim. Bu araştırmaya katılırken zorlama, maddi çıkar ve ast üst ilişkisine dayalı herhangi bir baskı olmaksızın bu çalışmaya katıldığımı beyan ederim. Bu bilimsel çalışmanın devamı esnasındaki süreçle ilgili olarak ayrıca eklenen çalışma protokolü ile bilgilendirildim.



Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

24 Saat ulaşılabilir iletişim bilgileri

Nazlı Uçunoğlu

Telefon: 0538 811 08 34

e-posta: naz_zli@hotmail.com

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu asgari olarak yukarıda belirtilen başlıkları içermelidir.

ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL **EDİLME** KRİTERLERİ

- 18-65 Yaş Arası Kadın Olma
- Over Kanseri Teşhisi konmuş olma
- Çalışmaya dahil olmaya gönüllü olma ve
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalama

ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL **EDİLMEME** KRİTERLERİ

- 18-65 Yaş Arası Kadın Olmama
- Over Kanseri Teşhisi konmuş olmama
- Çalışmaya dahil olmaya gönüllü olmama ve
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamama



T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

Sayı : 37068608-6100-15-1153
Konu: Klinik Araştırmalar
Etik kurul Başvurusu hk.

11/02/2016

İlgili Makama (Nazlı Uçunoğlu)

Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı Prof. Dr. Turgay İsbir'in sorumlu olduğu "İnsan Kallikrein 10 Geni Nükleotit Polimorfizmin Over Kanseri gelişimindeki etkisinin araştırılması" isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KA EK) Başvuru Dosyası (1149 kayıt Numaralı KA EK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.02.2016 tarihli toplantıda incelenmiştir.

Kurul tarafından yapılan inceleme sonucu, yukarıdaki isimi belirtilen çalışmanın yapılmasının etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir (KA EK Karar No: 568).

Prof. Dr. Turgay ÇELİK
Yeditepe Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nazlı	Soyadı	Uçunoğlu
Doğ.Yeri	Çanakkale	Doğ.Tar.	07.06.1986
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	31465852576
Email	naz_zli@hotmail.com	Tel	05388110834

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Deneysel ve Moleküler Onkoloji	2011
Lisans	İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2008
Lise	Adile Mermerci Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Moleküler Genetik Uzmanı	EuroFertil Tüp Bebek Merkezi	2015- Halen
2.	Araştırma Asistanı	İstanbul Üniversitesi	2009-2011
3.			

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

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) ALES Puanı	74,46	74,17	66,19

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Bilimsel Çalışmalar

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

1	Gultekin GI, Yilmaz SG, Kahraman OT, Atasoy H, Dalan AB, Attar R, Buyukoren A, Ucunoglu N, Isbir T. Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):1123-7.
2	Atasoy H, Güleç-Yilmaz S, Ergen A, Görmüş U, Küçük hüseyin Ö, Dalan B, Ol KK, Ögüt DB, Güleç H, Çetin B, Timirci-Kahraman Ö, Örmeci B, Uçunoğlu N, Gultekin GI, İsbir T. Paraoxonase1 192 (PON1 192) gene polymorphism and serum paraoxonase activity in panic disorder patients. In Vivo. 2015 Jan-Feb;29(1):51-4.

SCI, SSCI, AHCI indeksleri dışında dergilerde yayınlanan makaleler

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1	Nazli Ucunoglu, Arinze Akutekwe, Turgay İsbir. Microarray Gene Expression Data-Based Bioinformatics Method for the Diagnosis of Male Hypertension. 2014 Turkish-German Workshop on Bioinformatics: Recent Developments from Health to Nanotechnology. Izmir, Turkey.
2	Gülce Sarı, Nazlı Uçunoğlu, Hakan Gürkan, Seda Güleç-Yılmaz, Metin Yazar, Altay Burak Dalan, Hande Topcu, Özlem Timirci-Kahraman, Turgay İsbir. Investigation of FLT3-ITD mutation and 17P13 deletion in chronic lymphocytic leukemia patients. 25th National Biochemistry Congress, Izmir, Turkey.
3	Nejat Dalay, Nazli Ucunoglu. A frequent novel mutation in the FLT3 gene in acute myeloid leukemia. American Association for Cancer Research-AACR 2011, The USA.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1	Ucunoglu N, Dalay N. Molecular Alterations in NPM1 and FLT3 Genes in patients with Acute Myeloid Leukemia, 19th. National Cancer Congress, Antalya, Turkey. 2011.
----------	---

Diğer (Görev Aldığı Projeler/ Sertifikaları/ Ödülleri)

1	2014 October 19-22, AIHLS 2014 Turkish-German Workshop on Bioinformatics: Recent Developments from Health to Nanotechnology. Izmir, Turkey
2	2013 September 3-6, 25th National Biochemistry Congress, Izmir, Turkey
3	2013 June 11- August 16 Statistics In Medicine Online Course, Stanford University, The USA
4	2013 May 22-25, 4th International Congress on Leukemia Lymphoma Myeloma, Istanbul, Turkey
5	2013 16-18 April, The course of oxidative stress, DNA damage and DNA repair, Istanbul Kultur University, Istanbul, Turkey
6	2012 21th Century Medicine: Regenerative and Personalized Medicine, Istanbul, Turkey
7	2012 5-6 November New Perspectives In Molecular Life Sciences Education, Istanbul, Turkey
8	2012 2nd. Cell Death Research Techniques Course, Osmangazi University, Eskisehir, Turkey
9	2011 19th.National Cancer Congress, Antalya, Turkey
10	2010 8th. The Days of Oncology Institute, Istanbul University, Istanbul, Turkey
11	2009 III. International Congress of Molecular Medicine, Istanbul, Turkey

12	2008 3th. Seminar of Department of Molecular Biology and Genetic, Bogazici University, Istanbul, Turkey.
13	2008 5th. Winter School of National Molecular Biology and Genetic, Istanbul University, Istanbul, Turkey
14	2007 The Congress of Molecular Biology and Genetic of Istanbul Technical University, Istanbul, Turkey
15	2007 4th. Winter School of National Molecular Biology and Genetic Istanbul University, Istanbul, Turkey
16	2005 Istanbul University Cerrahpasa Department of The Ethic and Practice Course of Medical Animal Laboratory, Istanbul, Turkey