

T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

OVER KANSERİ VE BRCA1 GEN POLİMORFİZMLERİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ

SELDA TÜRKMEN

DANIŞMAN  
PROF.DR.SERDAR BAKİ ÖZTEZCAN

MULTİDİSİPLİNER MOLEKÜLER TIP ANABİLİM  
DALI

İSTANBUL-2016

## TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Program : Multidisipliner Moleküler Tıp Yüksek Lisans Programı

Tez Başlığı : Over Kanseri ve BRCA1 Gen Polimorfizimleri Arasındaki ilişkinin Belirlenmesi

Tez Sahibi : Selda Türkmen

Sınav Tarihi : 11/08/2016

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

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı:	Prof.Dr.Turgay İsbir Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp ABD Yeditepe Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ABD	
Tez danışmanı:	Prof.Dr.Serdar Baki Öztezcan Yeditepe Üniversitesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya ABD	
Üye:	Prof.Dr.Volkan Baltacı İstanbul Yenyüzyıl Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü.	

### ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 24/08/2016... tarih ve 2016/18-02... 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 çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Selda Türkmen

## İTHAF

*Çok Kıymetli Ailem; Sait, Sultan, Yüksel, Sibel ve Adal Taha TÜRKMEN, Saygıdeğer  
Büyüğüm, Kıymetli Hocam Prof.Dr.Turgay İSBİR'e İthaf Ediyorum.*

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince her türlü yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, İstanbul Üniversitesi ve Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı kurucusu kıymetli hocam Prof.Dr.Turgay İSBİR'e

Tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli hasta ve kontrol gruplarının sağlanmasında büyük yardımları dokunan Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Rukset ATTAR'a

Tüm tez çalışmalarım boyunca bana destek olan Moleküler Tıp ailesinin çok değerli üyeleri MSc Gülsüm Seda Güleç Yılmaz, MSc Emre Murat Altıncılıç, MSc Selvi Duman, Bio. Hüseyin Ayhan'a

Çalışmama katılmayı kabul eden tüm kanser hastaları, kontrol grubu ve ailelerine,

Her zaman desteğini esirgemeyen desteğini yanımda hissettiğim babam Sait Türkmen'e, annem Sultan Türkmen, abim Yüksel Türkmen'e, ablam Sibel Türkmen'e ve varlığıyla hayatımıza renk katan Adal Taha Türkmen'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Selda TÜRKMEN

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF .....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	X
ÖZET .....	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kanser.....	3
2.2.Hücre Döngüsü ve Kanser.....	3
2.3.Jinekolojik Kanserler.....	5
2.4.Over Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	5
2.5.Over Kanseri ( Yumurtalık Kanseri ).....	5
2.5.1.Over Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörler.....	6
2.5.1.1.Ailesel Geçiş .....	6
2.5.1.2.Yaş.....	7
2.5.1.3.Menarş Yaşı ve Adet Düzeni.....	7
2.5.1.4.Menopozal Tablo.....	7
2.5.1.5.Doğum sayısı.....	7
2.5.1.6.Oral Kontraseptif Kullanımı.....	7
2.5.1.7.Emzirme.....	8
2.5.1.8.Sigara – Alkol.....	8
2.5.1.9.Talk Pudrası Kullanımı ve Asbest Etkisi.....	8
2.5.2.Over Kanserinde Morfolojik ve Moleküler Patogenezi.....	8
2.5.3.Over Kanserlerinin Sınıflandırılması.....	11
2.5.3.1.Epitelial Over Kanseri.....	11
2.5.3.2.Borderline Over Tümörleri.....	12
2.5.3.3.Germ Hücreli Tümörler.....	12
2.5.3.4.Seks Kord-Stromal Tümörler.....	13
2.5.4.Over Kanseri Evreleme.....	13
2.6.BRCA1 Geni.....	15
2.6.1.BRCA1 Geninin Yapısı.....	15
2.6.1.1.BRCA1-BRCT Domaini.....	16

2.6.1.2.BRCA1 RING Domaini.....	16
2.6.2.BRCA1 Mutasyonları.....	17
2.7.Hücre Döngüsünün Kontrolü, DNA Tamir Mekanizmaları.....	17
<u>3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</u>	<u>21</u>
3.1.Seçilen Örneklerin Tanımı.....	21
3.2.Kullanılan Malzeme ve Cihazlar.....	21
3.2.1.Kullanılan Kimyasal ve Malzemeler.....	21
3.2.2.Kullanılan Cihazlar.....	21
3.3.Yöntemler .....	22
3.3.1.Kandan Genomik DNA Elde Edilmesi Protokolü.....	22
3.3.2.DNA Safılık Ölçümü.....	22
3.3.3.Eş Zamanlı Pzr Yöntemi İle Genotipleme Çalışması.....	23
3.4 İstatistiksel Analiz .....	25
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	35
KAYNAKLAR.....	45
HAM VERİLER.....	54
FORMLAR.....	66
ETİK KURUL KARARI.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	75

**TABLULAR LİSTESİ**

<b>Tablo 2.5.1.1.1.:</b> Herediter over kanseri sendromuna neden olan gen mutasyonlar.....	6
<b>Tablo 2.5.1.2.1 :</b> Tümör evrelerine göre yaş dağılımı(21).....	7
<b>Tablo 2.5.2.1 :</b> Tip 1 over tümörlerinde öncül lezyonlar ve moleküler genetik değişiklikler.....	10
<b>Tablo 2.5.4.1 :</b> Over kanseri FIGO evrelemesi (1 Ocak 2014) (30).....	14
<b>Tablo 3.3.3.1 :</b> Eş Zamanlı PZR Kullanılan Malzeme Tablosu.....	23
<b>Tablo 3.3.3.2. :</b> Eş Zamanlı PZR Koşulları Tablosu.....	24
<b>Tablo 3.3.3.3 :</b> Eş Zamanlı PZR kullanılan malzeme tablosu.....	24
<b>Tablo 3.3.3.4. :</b> BRCA1 Gen mutasyonun gözlemliliği için kullanılır. Eş Zamanlı PZR Koşulları.....	25
<b>Tablo 4.1:</b> Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Veriler.....	26
<b>Tablo 4.2 :</b> Hasta Grubuna Ait Klinik Veriler.....	27
<b>Tablo 4.3:</b> BRCA1 G>C polimorfizmi Genotip ve Allel Frekanslar.....	31
<b>Tablo 4.4:</b> BRCA1 G>C polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları.....	34



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.2.1 GI ve S evresi siklin molekülleri ile büyüme faktörü (bölünme uyarısı) ve döngü engelleyicileri arasındaki ilişkiler.....	4
Şekil 2.5.2.1.: Tip 1 tümörlerin tümorojenik yolaklarının şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.5.2.2 : Yüksek dereceli seröz karsinomun öncül lezyonlarının şematik gösterimi.....	11
Şekil 2.6.1. : BRCA1 geninin kromozomdaki yerleşimi (10).....	15
Şekil 2.6.1.1. : <i>BRCA1</i> Geninin BRCT ve RING Domainlerinin Karşılıklı Konumu ve Bilinen Fonksiyonları (43).....	16
Şekil 2.6.3.1 : BRCA1 genlerinde sık görülen mutasyonların ekzonlara dağılımı.....	17
Şekil 2.7.1.: <i>BRCA1</i> ' in hücre döngüsü kontrolündeki rolü. <b>A:</b> <i>BRCA1</i> 'in hücre döngüsünü S evresinde durdurması <b>B:</b> <i>BRCA1</i> mutasyonu sonucu hücre döngüsü kontrolünün önlenmesi.....	18
Şekil 2.7.2. : Homolog rekombinasyon yolu ile DNA çift zincir kırıklarının tamiri....	20
Şekil 4.1. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi.....	28
Şekil 4.2. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi.....	28
Şekil 4.3. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi.....	29
Şekil 4.4. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi.....	29
Şekil 4.5. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi.....	30
Şekil 4.6. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi.....	30
Şekil 4.7. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi.....	31
Şekil 4.8 : BRCA1 geni G>C polimorfizminingenotip dağılımına göre kanser belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişki.....	32
Şekil 4.9: Over kanserli hasta grubu ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 Geni Diskriminasyon Grafiği. ( Kırmızı : Homozigot yabancı tip )...33	33

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- BRCA1 / 2 : Breast Cancer Susceptibility  
CEA : Karsinoembriyonik Antijen  
EOC: Epitelyal Over Kanseri  
CDK: Siklin Bağımlı Kinaz  
EZF: Transkripsiyon uzama faktörü 2  
FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu  
MMMT: Malign Mikst Müllerien Tümör  
LYNCH: HNPCC veya Polip Dışı Kolorektal Kanser  
PTEN: Phosphatase ve Tensin Homolog  
BOT: Borderline Over Tümörleri  
ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated  
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

## ÖZET

**Turkmen S. Over Kanseri ile BRCA1 Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi İstanbul, 2016.**

Over Kanseri, jinekolojik kanser türleri arasında en sık maligniteye sahip kanser türüdür. Kadın genital organ kanserlerinin yaklaşık %20'sini over tümörlerinin oluşturduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Her yıl Amerika'da 22.000 yeni over kanseri tanı almakta ve bunlardan 14 bini ölümlerle sonuçlanmaktadır. Türkiye istatistiklerine göre Türkiye'de kadınlarda 7. Sıklıkta görülmekle birlikte tüm kanserlerin %3,9'unu oluşturduğu rapor edilmiştir. Özel semptomlarının olmaması, güvenilir biyobelirteçlerin eksikliği, genelde ileri evrede teşhis edilebilmesi, kür oranlarının uzun sürmesi ve epitelyal over kanseri için tedaviyi kısıtlayıcı ilaca dirençli histolojik tiplerinin varlığı nedeniyle EOK en öldürücü jinekolojik kanser türü olarak tarif edilmektedir. EOK sahip kadınların yaklaşık %70'ine ileri evrelerde tanı konulmakta olup %65'inde ise tanıyı takiben beş yıl içerisinde ölümlerle sonuçlanabileceği gösterilmiştir. BRCA1 geni 17. Kromozomun 17q21 bölgesinde bulunan bir gendir. 24 ekzon içermektedir. Over kanseri saptanan olguların çoğunda hastalık BRCA1 tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyon kaynaklanmaktadır. Bu gen aynı zamanda DNA hasarında hücrel cevapta transkripsiyonel düzenlemede ve hücrel proliferasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda 45 over kanserli 48 sağlıklı kontrol örneğinden elde edilen DNA'lar Gerçek Zamanlı PCR ile BRCA1 geninde G>C polimorfizmi bakılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre BRCA1 geni için hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler : Over Kanseri, BRCA1, polimorfizm.

## ABSTRACT

**Turkmen S, Determination of BRCA1 Gene Polymorphisms in Ovarian Cancer. Yeditepe University Health Science, Molecular Medicine Department. Istanbul 2016.**

Ovarian cancer is the most common malignancy in gynecological cancers. Woman over approximately 20% of genital cancer has been shown by studies that form tumors. 22,000 new ovarian cancer diagnosed each year in the United States and 14 thousand of them resulting in death according to the statistics of women in Turkey.

The lack of specific symptoms, the lack of reliable biomarkers usually be diagnosed at an advanced stage, long duration of cure rate and due to the presence of resistant histologic type of restrictive drug treatment for EOC is described as the most lethal gynecological cancer teype of epithial ovarian cancer. It is about 70% The EOC women who have been diagnosed in the advanced stages 65% have been shown to result in death within five years after diagnosis is. BRCA1 gene is a gene located on the chromosome 17q21 region. It contains 24 exons. Ovarian cancer disease in the majority of cases with tumor suppressor BRCA1 is due to mutations in the genes. This gene has been shown also in the cellular DNA damage response and transcriptional regulation involved in cellular proliferation. In our studying including 45 patien of ovarian cancer samples and 48 healthy people for control DNA BRCA1 G>C polymorphism has been obtained by Real Time PCR to analayzed the polymorphism in genes. The result of our studying it depend the defference between BRCA1 gene in patient and healthy control.

**Key Words :** Ovarian Cancer, BRCA1, polymorphisms.

## ZUSAMMENFASSUNG / RESUME

**Dikkat bu satırı ve aşağıdaki paragrafı daha sonra siliniz!**

Bu sayfayı koyacaksınız "ÖZET" ve "ABSTRACT" sayfalarındaki ilkeler uygun olarak hazırlayın. Bu sayfayı koymayacaksınız başlığı tamamen bloklayarak siliniz.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadın genital organ kanserlerinin yaklaşık %20'sini over tümörleri oluşturduğu yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Pelvik bölgeden kaynaklanan maligniteler içinde en sık ölüm sebebidir. Her yıl Amerika'da 22.000 yeni over kanseri tanı almakta ve bunlardan 14 bini ölüm ile sonuçlanmaktadır. Türkiye kanser istatistiklerine göre Türkiye'de kadınlarda over kanseri 7.sıklıkta görülmekle birlikte tüm kanserlerin %3,9'unu oluşturduğu rapor edilmiştir. Morfolojik ve biyolojik olarak birbirinden farklı bir grup hastalıktan oluşur. Epiteyal tümörlerin histopatolojik, immunhistokimya ve moleküler genetik analizlerine göre 5 farklı tipi tanımlanmıştır. Bunlar tüm over tümörlerinin %98'ini oluşturur. Diğer nadir görülen over kanseri tipleri germ hücreli tümörler ve seks kord stromal tümörler olduğu gözlenmiştir (86).

Özel semptomlarının olmaması, güvenilir biyobelirtçelerin eksikliği, genelde ileri evrede teşhis edilebilmesi, kür oranlarının uzun süresi ve epiteyal over kanseri (EOK) için tedaviyi kısıtlayıcı ilaca dirençli histolojik tiplerinin varlığı nedeniyle EOK en öldürücü jinekolojik kanser türü olarak tarif edilmektedir. EOK sahip kadınların yaklaşık %70'ine ileri evrelerde tanı konulmakta olup % 65 'inde ise tanıyı takiben beş yıl içerisinde ölümle sonuçlanabileceği gösterilmiştir (87).

Olguların yaşam süreleri hastalığın evresi ile bağlantılı olup; evre III'deki olgu gruplarının %70-80'nin yaşam süreleri 5 yıl iken, evre 4'deki hastaların sadece %15'inin 5 yıl hayatta kalabildiği gösterilmiştir (88).

BRCA1 geni 17.kromozomun 17q21 bölgesinde bulunan bir genidir. 24 ekzon içermektedir. Over kanseri saptanan olguların çoğunda hastalık BRCA1 tümör baskılayıcı gende meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (90,91). Bu genin aynı zamanda DNA tamir mekanizmasında da görev aldığı gösterilmiştir. BRCA1 proteini genomik dayanıklılığının sağlanmasında, DNA hasarında hücrel cevapta, transkripsiyonel düzenlemede ve hücrel proliferasyonda sorumluluk alabileceği gösterilmiştir (92). Birçok over kanseri sporadik olup, kalıtsal olan over kanserlerinin üçte birinde BRCA1 mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (93,94). Birçok çalışmada BRCA1 tümör baskılayıcı geninin over kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (95).

Yaptığımız literatür çalışmalarımıza dayanarak, daha önceden BRCA1 gen polimorfizmi ile over kanseri arasındaki ilişkiyi belirleyen Türk toplumunda çok az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda çalışmamızda Türk toplumunda BRCA1 gen polimorfizminin belirlenmesi sonucu over kanser oluşumunda olası etkilerin araştırılması, özellikle tedaviye yönelik biyobelirteçlerin erken dönemde belirlenmesi ve BRCA1 geninde görülen G>C polimorfizminin Türk popülasyonunda görülme sıklığına bakılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Kanser

Kanser genetik bir hastalıktır ve bazı etkilerle değişime uğramış hücrelerin, gerek yerel ve gerekse uzak noktalarda kontrolsüz çoğalıp büyümelerinin sonucu oluşan habis bir hastalık grubudur. Bu hastalık tarihin başlangıcından beri bitki, hayvan ve insanlarda; cinsiyet, ırk, kültür ve sosyo-ekonomik düzey ayırt etmeksizin görülmektedir. Çok aşamalı kanser gelişim süreci sonucunda hücreler sınırsız bölünme ve çoğalma yeteneği yanında komşu dokulara invazyon ve uzak dokulara metastaz yeteneği de kazanmaktadır (9).

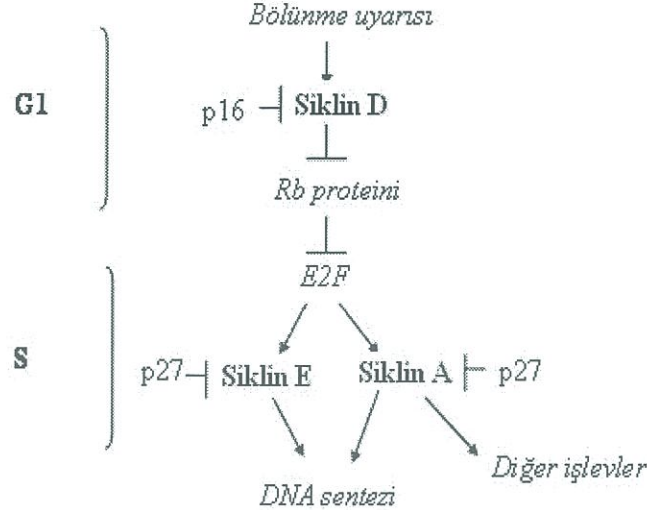
Kanser oluşum sürecinde iki büyük gen rol almaktadır. Onkogenler ve tümör supresör genler. Kanser oluşum sürecinde bu iki grup gen birbirine zıt yönde etkilerle işlev yaparlar. Onkogenler kanser gelişimini indüklerken, tümör baskılayıcı genler tümör gelişimini engellemek amacıyla hücre büyümesinde görevli genleri düzenleme işlevine sahiptir (9).

### 2.2.Hücre Döngüsü ve Kanser

Kanser bir hücre döngüsü düzensizliği olarak tanımlanabilir.  $G_1$ , S,  $G_2$  ve M fazlarından oluşan hücre döngüsünün bir fazından diğer faza geçişi, döngü basamağına göre düzeyleri artan ya da azalan siklin proteinleri tarafından denetlenir. Döngüde rolü olan pek çok onkogen ve tümör baskılayan gen,  $G_1/S$  ve  $G_2/M$  kontrol noktasındaki hatalarla ilişkilidir.  $G_1/S$  geçiş noktasının denetimi; siklinlerin sentezlerinin ve yıkımlarının denetlenmesi, kendisine bağlanan ve düzeyleri döngü boyunca değişmeyen ancak aktiviteleri denetlenen katalitik özgün kinazlarla birleşerek siklin-bağımlı kinaz (CDK) kompleksinin oluşumu, bu kompleksin otofosforilasyonla aktifleşmesi, Cip/Kip ve INK4/ARF gibi hücre döngüsü inhibitörlerinin etkisiyle inaktifleşmesi olaylarıyla sağlanır. D-tipi siklinler (siklin  $D_1$ ,  $D_2$  ve  $D_3$ ), CDK4 ve CDK6'yı aktive eder ve  $G_1$ 'in ilerleyişinden sorumludur. Retinoblastoma (Rb), hücre döngü düzenleyicisi ve tümör baskılayıcı olarak belirlenen genlerden biridir. CDK4 ve CDK6 kompleksleri Rb proteinlerini fosforile ederek onu inaktive eder. İnaktif Rb, aktifken kendisine bağlı olan transkripsiyon uzama faktörü-2 (E2F)'yi serbest bırakır (Şekil2.1.1).E2F'de  $G_1/S$  geçişi



ve S evresine giriş için gerekli-siklin A,E ve CDK1, myb, dihidrofolat redüktaz, timidin kinaz gibi genlerin ifade edilmesini sağlar (52).



**Şekil 2.2.1.** G1 ve S evresi siklin molekülleri ile büyüme faktörü (bölünme uyarısı) ve döngü engelleyicileri arasındaki ilişkiler (52).

Hücre döngüsünün kontrolü, CDK aktivitelerinin düzenlenmesi, siklinlerin sentezi ve parçalanması, fosforilasyon ve defosforilasyonu, CDKI proteinlerinin sentezi, bağlanması ve parçalanmasını kapsayan pek çok düzeyde yapılabilmektedir. CDKI ailesinden biri olan Cip/Kip ailesi, çoğunlukla siklin/CDK komplekslerine bağlanarak etki gösterir. CDKI ailesinin bir başka üyesi ise INK4/ARF olarak tanımlanmaktadır. INK4 yalnızca CDK4 ve CDK6 ile etkileşir ve bunların siklin D ile birleşmelerini engeller (p15, p16, p18 ve p19 bu ailedendir). ARF ise p53'ün regülatörü olan MDM2 aktivitesini inhibe ederek p53 seviyesini artırır (p14 bu ailedendir). Tüm CDKI mollekülleri, hücrede fazla sentezlendiklerinde ve CDK mollekülleri, hücrede fazla sentezlendiklerinde ve CDK molleküllerini etkisizleştirdiklerinde hücre döngüsünü G<sub>1</sub> evresinde durdururlar (52).

G<sub>1</sub> düzenleyicilerinden siklin D1, CDK4 ve p16, over kanser gelişiminde önemli rol oynarlar. Miktarı artan siklin D1, Rb proteinini fosforilasyonla inaktive etmek için CDK4 ve CDK6 ile birleşir. Siklin D1'in ifade edilmesinin, bazı hücre tiplerinde hücre hücre dokunmasının ortadan kalkmasıyla azaldığı ve bu döngü düzenleme etkisinin integrinler ve folkal adezyon kinazlar aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (52).

### 2.3. Jinekolojik Kanserler

Jinekolojik kanserler kadın genital organlarının malign hastalıklarıdır(15). Jinekolojik kanserler meme kanserinden sonra kadınlarda morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Türkiye’de jinekolojik kanserlerin sıklık sırası birinci sırada over kanseri, ikinci sırada endometrium kanseri, ve üçüncü sırada serviks kanseri şeklinde iken batılı ülkelerde birinci sırada endometrium kanseri, ikinci sırada over kanseri, üçüncü sırada ise serviks kanseri sırasını izlediği gösterilmiştir (12).

### 2.4. Over Kanseri İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Over kanseri, dünya genelinde kanser sıralamasında yılda 165.000 vakayla kadınlarda görülen ilk on kanser içerisinde yer almaktadır (7). Batı dünyasından kadın üreme organlarının en sık ölümüne neden olan kanser türü olup Kuzey Amerika ve Avrupa kıtalarında kanser ölümlerinin en önde gelen sebeplerindedir (1). İngiltere’de yıllık over kanseri insidansı 100.000 kadında 18,2’dir ve aynı zamanda İngiltere’de, her yıl yaklaşık 6800 olgu rapor edilmektedir (Ulusal İstatistikler,2005). Kadınlarda en çok görülen altıncı kanser olup, erken evrelerde semptomların olmamasından dolayı en çok ölümle sonuçlanan jinekolojik kanser türüdür. Her yıl Almanya’da 9000 kadında over kanseri görülmektedir ve hastaların %20’sinde kalıtsal faktör görülmektedir (6). Over kanseri kadınlarda görülen kanserin %4’ünü, jinekolojik kanserlerin ise %27’ini oluşturur (2,3). Over kanserinde sağkalım oranı son 10 yılda yavaşça gelişim göstermiştir (4). En yaygın türü epitelyal over kanseri olmakla beraber insidansı, 50 yaşından sonra artış göstermektedir ve olgular en sık 55-74 yaş aralığında yer almaktadır (5). Bir kadının yaşam boyu over kanseri riski ise %1,5 veya yaklaşık 1/67 oranında olduğu belirlenmiştir (8).

### 2.5. Over Kanseri ( Yumurtalık Kanseri )

Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4’ünü, kanserden ölüm nedenlerinin %6’sını oluşturur (13). Yumurtalık kanseri, jinekolojik kanserler içerisinde etkili tarama yöntemlerinin ve spesifik olan erken belirtisi bulunmayan, en sık ölümüne neden olan kanser türüdür (14). Over kanseri diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak bebeklik ve çocukluk dahil tüm yaşlarda görülebilmektedir. Çoğunlukla over kanseri seröz veya müsinöz kistadenokarsinom şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak yaş grubuna göre

histolojik tipi değişmektedir. 20 yaş öncesi gözlenen tipleri daha sıklıkla malign germ hücresi tipinde iken 50 yaş ve üzerinde esas olarak epitelyal over kanseri şeklindedir. En sık gözleendiği yaş grubu 60-64 yaş olup en yüksek insidans değeri 75-79 yaş grubunda saptanmıştır (54/100.000). Over kanseri hastalar genellikle geç yaşta saptanır bunun nedeni ise hastalığın uzun bir dönem semptom vermeden veya nonspesifik semptomlarla seyretmesinden kaynaklanmaktadır (17). Sık olarak ileri evrededir ve 65 yaş üzeri over kanseri hastası kadınlarda beklenen 5 yıllık yaşam olasılığı daha genç hastalara oranla %50 daha az olmaktadır (15,17).

### 2.5.1.Over Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörler

Over kanseri gelişiminde riski azalttığı veya artırdığı düşünölen bazı faktörler yapılan çalışmalarla belirlenmiştir ve hala bu çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalar sonrasında ortaya konulan risk faktörlerini ailesel geçiş, yaş, menarş yaşı ve adet düzensizliği, menapozal tablo, doğum sayısı, oral kontraseptif kullanımı, emzirme, sigara ve alkol kullanımı, talk ve asbestet etkisi şeklinde sıralanmıştır.

#### 2.5.1.1.Ailesel Geçiş

Ailevi over kanseri , ailede iki ve daha fazla over kanseri olması olarak tanımlanır (birinci derece veya birinci ve ikinci derece akraba arasında). Over kanser riski normal popölasyonda % 1,4 (1:70) olarak hesaplanırken, ailesinde over kanseri olanlarda % 5-7 olarak hesaplanmaktadır. Over kanseri riski, birinci derece yakınında over kanseri olanlarda 3,6 kat, bir ikinci derece yakınında over kanseri olanlarda ise 2,9 kat, annesinde over kanseri olan olgularda 4,3 kat artmaktadır (18). BRCA1 veya BRCA2 genlerinden birisinin yada kalıtsal LYNCH sendromu gibi yüksek penetrans kansere yatkınlık genlerinde mutasyona sahip olanlarda over kanseri için gittikçe artan oranlarda risk altında olduğu gösterilmiştir (19).

**Tablo 2.5.1.1.1.:** Herediter over kanseri sendromuna neden olan gen mutasyonlar.

Gen Mutasyonu	Sendrom	Herediter over kanserleri içindeki payı
BRCA 1	(HBOC)	%60
BRCA 2	(HBOC)	%30
MLH1,MSH2,MSH6, PMS1, PMS2	(HNPCC)	% 3
STK11	(Peutz-Jeghers)	%1
PTEN	(Cowden Hast.)	%1
PTC	(Gotlin send.)	%1

### 2.5.1.2 Yaş

Over kanseri bebeklik ve çocukluk olmak üzere her yaşta görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 55'tir. Over kanseri genç kadınlarda nadir görülür ve yaşla birlikte artış gösterdiği belirlenmiştir (21).

**Tablo 2.5.1.2.1 : Tümör evrelerine göre yaş dağılımı(21).**

EVRE	YAŞ
I	36
II	48
III	52
IV	53

### 2.5.1.3.Menarş Yaşı ve Adet Düzeni

Yapılan çalışmalarda menstrual düzen ile over kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bir diğer farklı çalışmada ise geç menarş yaşı ile over kanseri arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Menarş yaşının artması ile over kanseri riskinde hafif bir azalma gözlenmiştir (20).

### 2.5.1.4.Menopozal Tablo

Avrupada yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre geç yaşlarda menopoz girenlerle over kanseri riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (21).

### 2.1.5.5.Doğum sayısı

Doğum sayısının artması ile over kanseri riskinin azaldığını bildiren bir çok çalışma mevcuttur. Gebeliğin over kanserine karşı koruyucu bir rol oynadığı bir çok ülkede ki bilim adamları tarafından over kanserinin etiyolojik faktörleri arasında birinci sırada ovulasyon ile oluşan küçük travmalar yer aldığı belirtilmiştir (22).

Literatürde doğum sayısının folikül stimülasyonunu engelleyen estrogenin ve progesteronun yüksek seviyelerini ve lüteinize edici hormonun ovulasyonu engellemesi yoluyla over kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (23). Gebelik yaşının da over kanseri ile ilişkili olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur. İlk doğumun geç yaşta olmasının over kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (27-28).

### 2.1.5.6.Oral Kontraseptif Kullanımı

Oral kontraseptif kullanımı ovulasyonu kesintiye uğratarak over kanseri riskini azalttığını bildiren bir çok çalışma mevcuttur (25). Oral kontraseptiflerde bulunan

progesteronun zarar görmüş yumurta hücrelerini malignensiye dönüşmeden geriletmediği yönünde olduğu açıklanmıştır (21).

#### **2.1.5.7.Emzirme**

Emzirmenin over kanseri üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Laktasyonda pituiter luteinize hormon inhibasyonu ve ovulasyon baskılanması yoluyla laktasyonun over kanseri riskini azalttığı görüşü mevcuttur (26).

#### **2.1.5.8.Sigara – Alkol**

Sigara içmenin özellikle over kanserinin müsinöz tip over kanserinde risk artırdığını ve diğer over kanser türleri ile bir ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

Alkolün over kanseri riskini artırmadığı seks hormon düzeylerini artırarak over fonksiyonlarını baskılayarak over kanseri riskini azalttığı saptanmıştır (28).

#### **2.1.5.9.Talk Pudrası Kullanımı ve Asbest Etkisi**

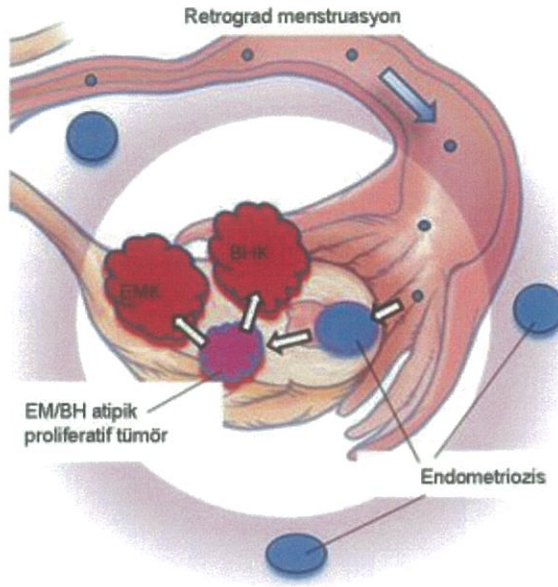
Talk pudrası kullananlarda hiç talk pudrası kullanmayanlara göre 1,37 kat risk arttığı yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (30).

Over kanseri ile ilişkisi incelenen bir diğer faktör olan asbest kullanımı yapılan çalışmalarda anlamlı bir şekilde over kanseri için risk faktörünü artırdığı yönde belirlenmiştir (30).

### **2.5.2.Over Kanserinde Morfolojik ve Moleküler Patogenezi**

Jinekolojik kanser türlerinde arasında en öldürücü olan over kanserinin hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Kurman ve Shih, over kanseri üzerine yapmış oldukları çalışmada elde ettikleri morfolojik ve moleküler genetik analizleri temel alarak, bir tümör progresyon modeli ortaya atmışlardır. Bu modele göre; over tümörlerini Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki grup altında incelenmiştir (31).

Tip 1 tümörler düşük dereceli, görece yavaş seyirli neoplazmlardır ve tümörojenik yolaklarının kolorektal karsinomdaki adenom- karsinom sekansı ile benzerlik taşıdığı, atipik proliferatif (borderline) tümör ve endometriozis gibi net şekilde tanımlanan öncül lezyonlar ile karakterize olduğu öne sürülmüştür (32). Şekil-2.5.2.1’de tip 1 tümörlerin tümörojenik yolakları şematik olarak gösterilmiştir. Tip 1 tümörler ; düşük dereceli seröz, düşük dereceli endometrioid karsinom, müsinöz karsinom, berrak hücreli karsinom ve malign Brenner tümörünü kapsamaktadır.



**Şekil 2.5.2.1.:** Tip 1 tümörlerin tümorojenik yolaklarının şematik gösterimi (96).

Berrak hücreli karsinomlar iyi tanımlanmış öncül lezyonlarının olması (endometriozis gibi) ve genellikle evre 1 tümörler olmaları nedeniyle tip 1 tümörler içerisinde kabul edilirler.

**Tablo 2.5.2.1** : Tip 1 over tümörlerinde öncül lezyonlar ve moleküler genetik değişiklikler.

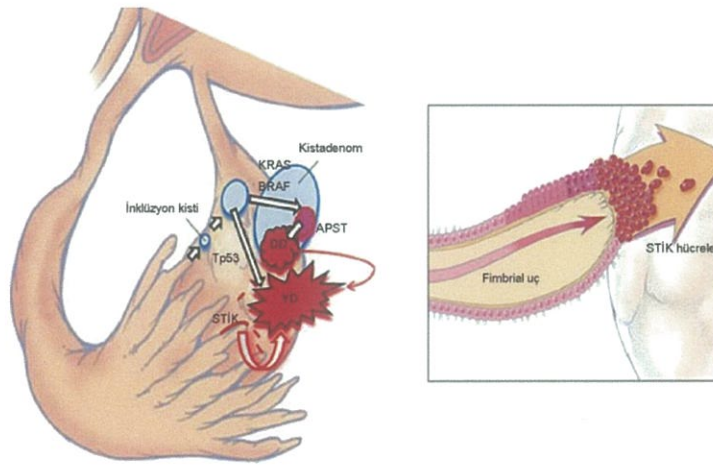
Tümör Tipi	Öncül lezyon	Moleküler genetik değişiklik
Düşük dereceli seröz karsinom	Seröz kistadenom Adenofibrom Atipik proliferatif seröz tümör	BRAF/KRAS mutasyonu
Müsinöz karsinom	Müsinöz kistadenom Atipik proliferatif müsinöz tümör İntraepitelyal karsinom	KRAS mutasyonu
Düşük dereceli endometrioid karsinom	Endometriozis Endometrioid adenofibrom Atipik proliferatif endometrioid tümör İntraepitelyal karsinom	LOH/PTEN mutasyonu Beta-catenin mutasyonu KRAS mutasyonu
Berrak Hücreli karsinom	Endometriozis Berrak hücreli adenofibrom Atipik proliferatif berrak hücreli tümör İntraepitelyal karsinom	KRAS mutasyonu PIK3CA
Malign Brenner tümörü	Brenner tümörü Atipik proliferatif Brenner tümörü	Tanımlanmamış

Yavaş seyir gösteren tip 1 tümörlerden seröz tümörlerin BRAF ve KRAS mutasyonları<sup>32,33</sup> , müsinöz tümörlerin KRAS mutasyonları, endometrioid tümörlerin de  $\beta$ -catenin ve PTEN mutasyonları gibi moleküler değişiklikler gösterdiği bilinmektedir.

Tip 1 over tümörlerinin öncül lezyonları ve moleküler genetik değişiklikleri tablo-2'de özetlenmiştir.

Tip 2 tümörler ise tip 1 tümörlerin aksine daha yüksek dereceli tümörler olarak tanımlanmıştır. Yüksek dereceli ve agresif tümörler olan Tip 2 tümörleri öncül lezyonlar olmadan, de novo olarak, yüzey epitelinden ya da inklüzyon kistlerinden direkt geliştikleri düşünülmüştür. Son yapılan çalışmalarda ise bazı seröz karsinomların, tubal fimbriadan köken aldığı düşünülmektedir (32).

Tip 2 tümörler : yüksek dereceli seröz karsinom, yüksek dereceli endometrioid karsinom, undiferansiye karsinom ve malign mikst müllerien tümörden (MMMT) oluşmaktadır (31).



**Şekil 2.5.2.2** : Yüksek dereceli seröz karsinomun öncül lezyonlarının şematik gösterimi(96).

### 2.5.3.Over Kanserlerinin Sınıflandırılması

Literatürde 4 çeşit over kanseri varlığı gösterilmiştir.

#### 2.5.3.1.Epitelial Over Kanseri

Epitelial over kanseri en yaygın türü olmakla birlikte genellikle 50 yaş üzerinde ileri evrede görülmektedir. Epitelial over kanserinin ortalama görülme yaşı 59 iken en sık görüldüğü yaş grubu ise 60-64'tür (15). Ancak 30 yaş altında ise çok nadir görülmektedir. En önemli risk faktörü yaştır. Yaş artmasıyla epitelial over kanseri görülme sıklığı da artar. Yaşdan bağımsız diğer önemli bir risk faktöründe ise pozitif aile öyküsü olmasıdır. Tüm epitelial over kanseri içinde %5-10'nun otosomal dominant kalıtılan genlerde mutasyon sonucu oluştuğu tahmin edilmektedir (54). Epitelial over kanseri de kendi içinde sınıflara ayrılmıştır.



Yüzey Epitelyal Tümörleri sırasıyla;

- 1.Seröz Tümörler
- 2.Müsinöz Tümörler
- 3.Endometrioid Tümörler
- 4.Berrak hücreli (mezonefroid) Tümörler
- 5.Brenner Tümörü ve transizyonel hücreli karsinom
- 6.Malign mikst müllerian tümör ve müllerian adenosarkom
- 7.Adenoid kistik ve bazaloid karsinomlar
- 8.Karışık ve diğer epitelyal tümörler (15).

### **2.5.3.2.Borderline Over Tümörleri**

İlk kez 1929 yılında Taylor tarafından “semimalign ya da hiperplastik ovarian tümör” olarak tanımlanmıştır. Malign over tümörleriyle karşılaştırıldığında tanısı daha genç yaşta ve daha erken evrede konulduğu görülmektedir. Tanı anında olguların ortalama %50-90’ı evre I’de olup ortalama görülme yaşı ise 45’dir. Nulliparlarda multiparlara göre daha sık görülmektedir. BOT’nin %55’i seröz, %40’ı müsinöz, kala %5’i ise nonseröz ve nonmüsinözdür (15). Borderline tümörlerin kendi içinde sınıflandırması yoktur.

### **2.5.3.3.Germ Hücreli Tümörler**

Germ hücreli tümörler gonadın primordial germ hücrelerinden ortaya çıkarlar. Nispeten yavaş gelişim gösteren epitelyal over tümörlerinin aksine germ hücreli tümörler oldukça hızlı büyürler. Hayatın her döneminde görülebilir(15).

Germ hücreli tümörlerin de kendi içinde sınıflandırması mevcuttur.

- 1.Disgerminom,
- 2.Yolk kesesi tümörü (endodermal sinüs tümörü) ve embriyonal karsinom,
- 3.Koryokarsinom,İmmatür (malign) teratom,
- 4.Matür solid teratom,
- 5.Matür kistik teratom,
- 6.Matür kistik teratomda gelişen ‘somatik tip’ tümörler,
- 7.Epidermoid kist,
- 8.Karsinoid tümör ve strumal karsinoid şeklinde sınıflandırılmıştır (15).

#### 2.5.3.4.Seks Kord-Stromal Tümörler

Over'in seks kord-stromal tümörleri seks kord veya stromal hücrelerinden köken alır. Tüm over neoplazileri içerisinde %3-9 oranında görülürler. Çocukluk çağı malignitelerin %6'sı bu grup tümörlerdir. Seks kord-stromal tümörlerin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu seks steroid hormonları salgırlar (15).

Seks Kord-Stromal Tümörleinde kendi içinde sınıflandırması yapılmıştır.

- 1.Seks Kord-Stromal Tümörler;
- 2.Granüloza hücreli tümörler,
- 3.Tekoma, fibroma ve ilişkili tümörler,
- 4Granüloza hücreli tümörler,
- 5.Tekoma ve ilişkili tümörlerde görülenendometrial anormallikler,
- 6.Küçük hücreli karsinom,
- 7.Sertoli-Leyding hücreli tümör,
- 8.Lipid (lipoid,steroid) hücreli tümör ve diğer tipler olarak sınıflandırılmıştır(15)

#### 2.5.4.Over Kanseri Evreleme

Over kanseri için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) önerdiği evreleme tablo2.5.4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.5.4.1** :Over kanseri FIGO evrelemesi (1 Ocak 2014) (30).

**EVRE 1 : Tümör overlere sınırlı**

1. **1a** : Tümör tek overe sınırlı , kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok.
2. **1b**: Tümör her iki overde sınırlı, over yüzeyinde tümör yok, asit sıvısında veya periton yıkama sıvısında malign hücre yok.
3. **1c**: Tümör bir veya iki overe sınırlı.
  - \* **1c1**: Cerrahi sırasında kapsül rüptürü mevcut.
  - \* **1c2**: Cerrahi öncesinde kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör mevcut.
  - \* **1c3**: Asit sıvısı veya periton yıkama sıvısında malign hücre mevcut.

---

**EVRE 2** :Tümör bir veya her iki overi tutmuş ve pelvis içine uzanım var veya primer peritoneal kanser mevcut.

\***2a** : Uterus ve/veya tubalar üzerinde implantlar veya bu bölgelere tümör uzanımı mevcut.

\***2b** : Uterus ve tubalar dışındaki pelvik dokulara uzanım mevcut.

---

**EVRE 3** : Tümör tek veya her iki overi tutmuş ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör ve/veya retroperitoneal lenf nodu metastazı var.

1. **3a** : Retroperitoneal lenf nodlarında metastaz ve/veya pelvis dışında mikroskobik metastaz mevcut.
  - 3a1**: Yalnızca pozitif retroperitoneal lenf nodları mevcut
  - \* **3a1(i)** : 1cm veya daha küçük metastazlar
  - \* **3a1(ii)** : 1cm'den büyük metastazlar
  - 3a2**: Mikroskopik olarak pelvis dışı periton tutulumu ± pozitif lenf nodları
2. **3b** :Pelvis dışındaki peritonda en büyük çapı 2cm ve altında makroskobik metastazlar var ± metastatik retroperitoneal lenf nodları. Dalak/karaciğer kapsülüne uzanım da bulunmakta.
3. **3c**: Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2cm'den büyük makroskobik metastazlar var ± metastatik retroperitoneal lenf nodları. Karaciğer ve/veya dalak kapsülüne uzanım da bulunmakta.

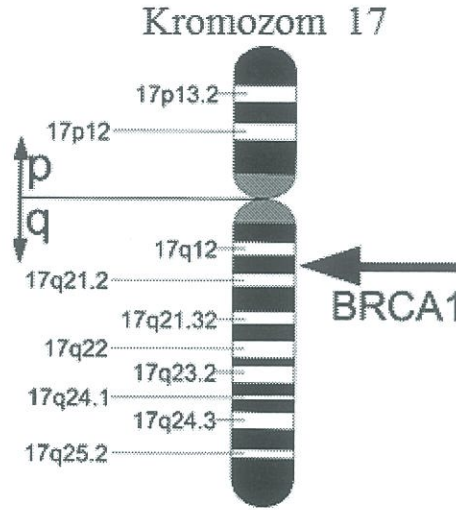
---

**EVRE 4** :Uzak metastaz mevcut (peritoneal metastazlar dışında)

1. **4a** : Plevral efüzyonda tümör mevcut.
  2. **4b** :Karaciğer ve/veya dalak parakimine metastaz, abdomen dışı metastaz (inguinal lenf nodu veya abdominal kavite dışı lenf nodları dahil).
-

## 2.6.BRCA1 Geni

BRCA1 geni 17.kromozom üzerinde bulunan 21q bölgesinde bulunan bir tümör supresör genidir. Aynı zamanda DNA çift kırıklarının onarımında görev alan DNA tamir geni olarak da tanımlanır. BRCA1 geninde oluşan mutasyonlar sonucu oluşan başlıca hastalıklar kalıtsal meme ve kalıtsal over kanseridir. Kalıtsal meme kanserinin %40 oranında, kalıtsal meme ve over kanserinde %80'inden sorumlu olduğu literatürlerde gösterilmiştir (37).



**Şekil 2.6.1. :** BRCA1 geninin kromozomdaki yerleşimi (10).

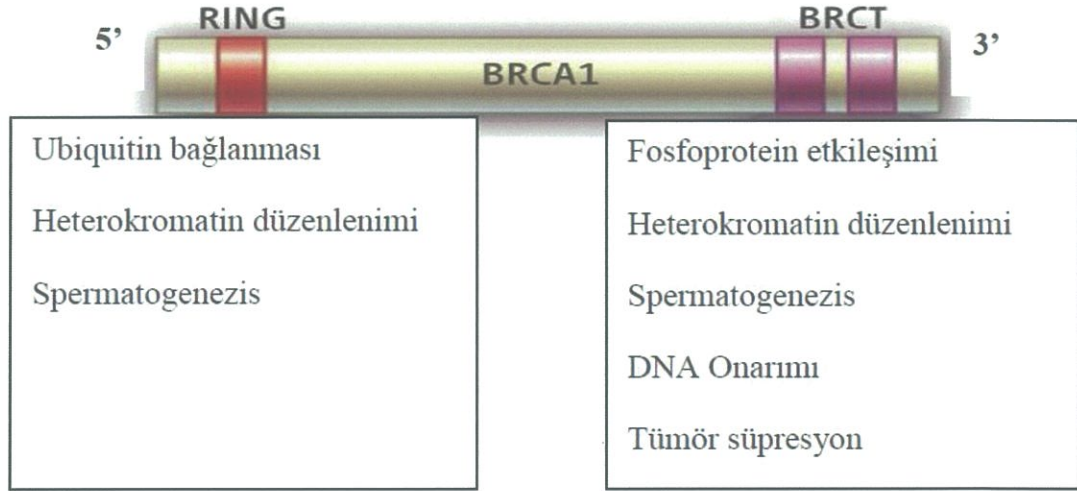
BRCA1 geninde mutasyon taşıyan bir kadında , yaşam boyu meme kanserine yakalanma oranı ortalama %57 iken, over kanserine yakalanma riski %40 artırmaktadır (37).

### 2.6.1.BRCA1 Geninin Yapısı

Tümör supressör gen ailesinin üyesi olan BRCA1 geni toplamda 23 ekzondan oluşur bu ekzonlardan, 22 tanesi kodlanırken (coding) 1 tanesi kodlanmaz (non-coding). 10. Ekzon ise en büyük ekzon olarak bilinmektedir. BRCA1 geni tümör supresör olarak görev yapar ve genomik stabilitenin devamlılığında görevlidir aynı zamanda iyonize radyasyona oldukça duyarlıdır (39).

Ökaryotlarda hücre çekirdeğinde bulunan BRCA1 geni 1863 a.a'lık 220kDa ağırlığında bir fosfoproteini kodlamaktadır. Bu fosfoprotein; DNA hasarında görev alan ve sensör vazifesi gören molleküllerdir ve bazı sinyal iletim proteinleri ile beraber BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex) olarak adlandırılan, BRCA1 ile ilişkili genom denetim birimi denilen yapıyı oluşturur (39,40). BRCA1 geninden

eksprese edilen protein, histon deasetilaz kompleksi ile etkileşime girerek ve RNA polimeraz II enzimi ile C-terminal domaini aracılığıyla bağlanarak, transkripsiyon sırasında oluşabilecek DNA çift zincir kırıklarının onarımında ve rekombinasyonel değişikliklerde görev almaktadır (40,42). BRCA1 geninde BRCT ve RING domaini adı verilen iki önemli bölge bulunmaktadır ve bu bölgeler C-terminal ve N-terminal uç bölgelerinde birçok proteinle bağlanarak etkileşime girmektedir (43).



**Şekil 2.6.1.1. :** *BRCA1* Geninin BRCT ve RING Domainlerinin Karşılıklı Konumu ve Bilinen Fonksiyonları (43).

### 2.6.1.1. BRCA1-BRCT Domaini

BRCT domaini olarak adlandırılan bölge BRCA1 geninin C-terminal ucunda bulunur ve hücre döngüsü kontrol noktasında görev alan birçok protein ve aminoasit dizileri bağlanmaktadır (44,45). BRCA-BRCT domaini başta kromatin düzenlenmesi ve transkripsiyonel aktivasyon olmak üzere birçok hücresel işlevde görev almaktadır (45,46). RNA Helikaz A, CTIP ve Histon deasetilaz enzimi BRCT domainine bağlanan en önemli moleküllerdir (45). Kansere yatkınlığına neden olan truncated mutasyonların (protein sentezinin erken sonlanarak, kısa proteinlerin oluşması) BRCT domaininde görülmesi BRCT domainini önemli hale getiren en etkili olaydır (44).

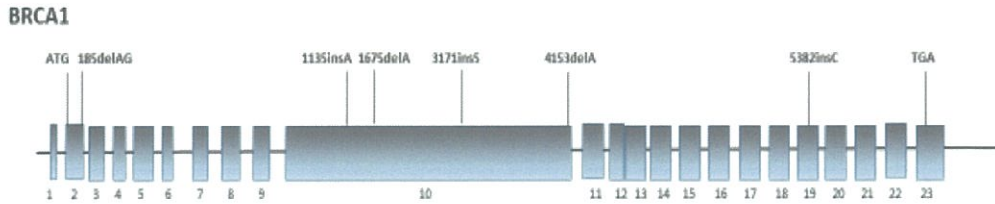
### 2.6.1.2. BRCA1 RING Domaini

BRCA1 proteinin N-terminal ucunun hemen yakınında bulunan ve çinko parmak olarak adlandırılan dizileri vardır ve bu diziler BRCA1 RING Domaini olarak tanımlanmaktadır (33). Çinko parmak yapısı, Cys3HisCys4 aminoasit motifini içermektedir. Çinko parmak içeren tüm proteinler, E3 ubiquitin ligaz gibi ubiquitinasyon yollarında görev almaktadır. Bu yapının aminoasit diziliminde

herhangi bir değişim BRCA1 proteinine bağlanma özelliğini de değiştirmektedir (48,49). Bölgenin tam olarak fonksiyonu tanımlanmasa da yapılan çalışmalar sonucunda heterokromatin korunması ve spermatogenezde görev aldığı belirtilmiştir (33). Bölgenin en önemli özelliği ise iyonize radyasyon ve diğer mutajen ajanlara duyarlı olmasıdır (50).

### 2.6.2. BRCA1 Mutasyonları

BRCA1 geninde 1600'den fazla tespit edilmiş mutasyon bulunmakta olup söz konusu mutasyonlar genellikle küçük insersiyon ve delesyonlarla oluşan "frameshift" (çerçeve kayması) mutasyonlar, "truncated" mutasyonlar ve splicing bölgesinde oluşan mutasyonlardır. Alu dizilerinin varlığı nedeniyle BRCA2 genine oranla BRCA1 geninde delesyon ve duplikasyon daha fazladır ve genellikle mutasyonlar en büyük ekzonu olan 10. ekzonda görülür. BRCA1 geninde görülen mutasyonların ekzonlara göre dağılımını Şekil 6'da gösterilmiştir (26).

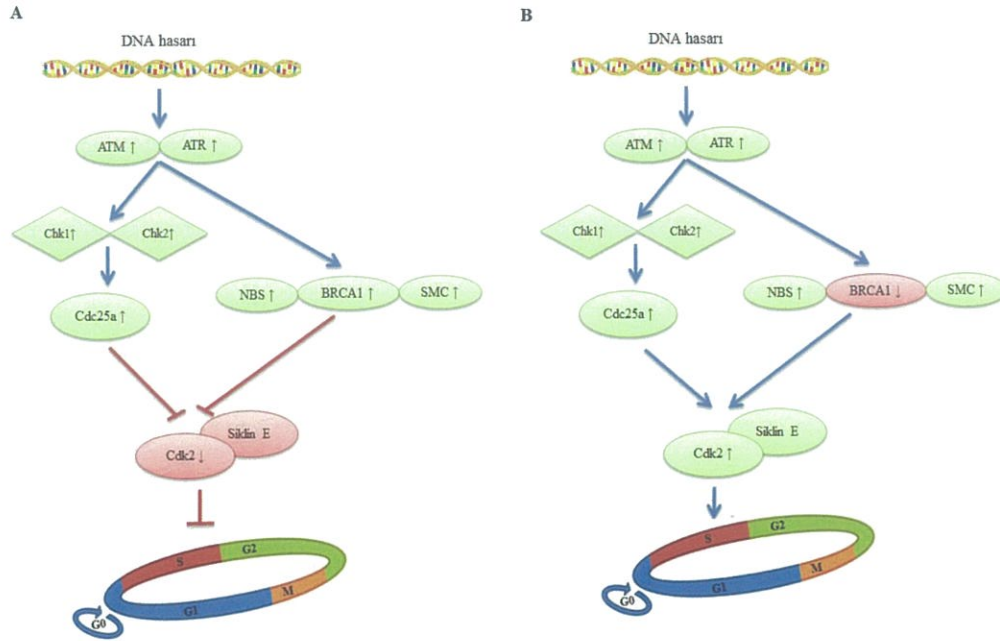


Şekil 2.6.3.1 : BRCA1 genlerinde sık görülen mutasyonların ekzonlara dağılımı.

### 2.7. Hücre Döngüsünün Kontrolü, DNA Tamir Mekanizmaları

Hücre bölünmesi sırasında DNA'nın yavru hücrelerde oluşan hasarları tanıyıp onarımını sağlayan enzim sistemine sahiptir. Hücre döngüsünün sağlıklı bir şekilde ilerlemesi, bir basamağın başlamasından önce bir önceki basamağın tamamlandığını kontrol eden denetim noktaları tarafından denetlenerek sağlanmaktadır. Hücre döngüsü kontrol noktalarının herhangi birinde DNA'da bir hasar saptanırsa hücre döngüsü durdurulmakta, böylece DNA tamiri için gerekli süre sağlanmakta ve DNA onarım enzimlerinin sentezi arttırılmaktadır. Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) ve Atm and Rad-3 Related (ATR) proteinleri hücre döngüsü kontrol noktalarında, DNA hasarını tanımaktan sorumlu olan enzimlerdir. ATM özellikle iyonize radyasyona etkisi sonucu oluşan çift zincir kırıkları tanırken, ATR ise çift zincir kırıklarının tanınmasında destekleyici rol üstlenmenin yanı sıra UV hasarları sonucunda DNA tıpkı yapımının durmasına yol açan hasarları tanımaktadır. Hücrelerin büyük bir kısmı geç G1/S ve geç

G2/M olmak üzere en az iki kontrol noktasına sahiptir. Geç G1'de bulunan denetim noktası hücrenin S evresine geçişi durdururken, geç G2'de bulunan denetim noktası ise hücrenin mitozaya girişini önlemektedir (51). Aynı zamanda S evresi kontrol noktası ATM proteini tarafından aktiflenen 2 farklı sinyal yolu tarafından susturulabilmektedir. İlk yolda ATM Chk2'nin aktiflenmesini sağlamak ve Cdc25a aracılığı ile Cdk2/Cyclin E kompleksinin susturulmasını ve hücre döngüsünün S evresinde durdurulmasını sağlamaktadır. İkinci yolda ise ATM, Cdc25A'dan bağımsız olarak Nibrin (NBS1), Breast Cancer 1 (BRCA1) ve Structural Maintenance of Chromosomes 1A (SMC1) proteinlerini aktifleyerek hücre döngüsünü S evresinde durdurmaktadır. Bu proteinleri kodlayan genlerin herhangi birinde meydana gelen mutasyonlar, S evresi kontrol noktasının etkisiz hale gelmesine yol açarak kanserleşmeye sebep olmaktadır (52).



**Şekil 2.7.1.:** *BRCA1*'in hücre döngüsü kontrolündeki rolü. **A:** *BRCA1*'in hücre döngüsünü S evresinde durdurması **B:** *BRCA1* mutasyonu sonucu hücre döngüsü kontrolünün önlenmesi (52).

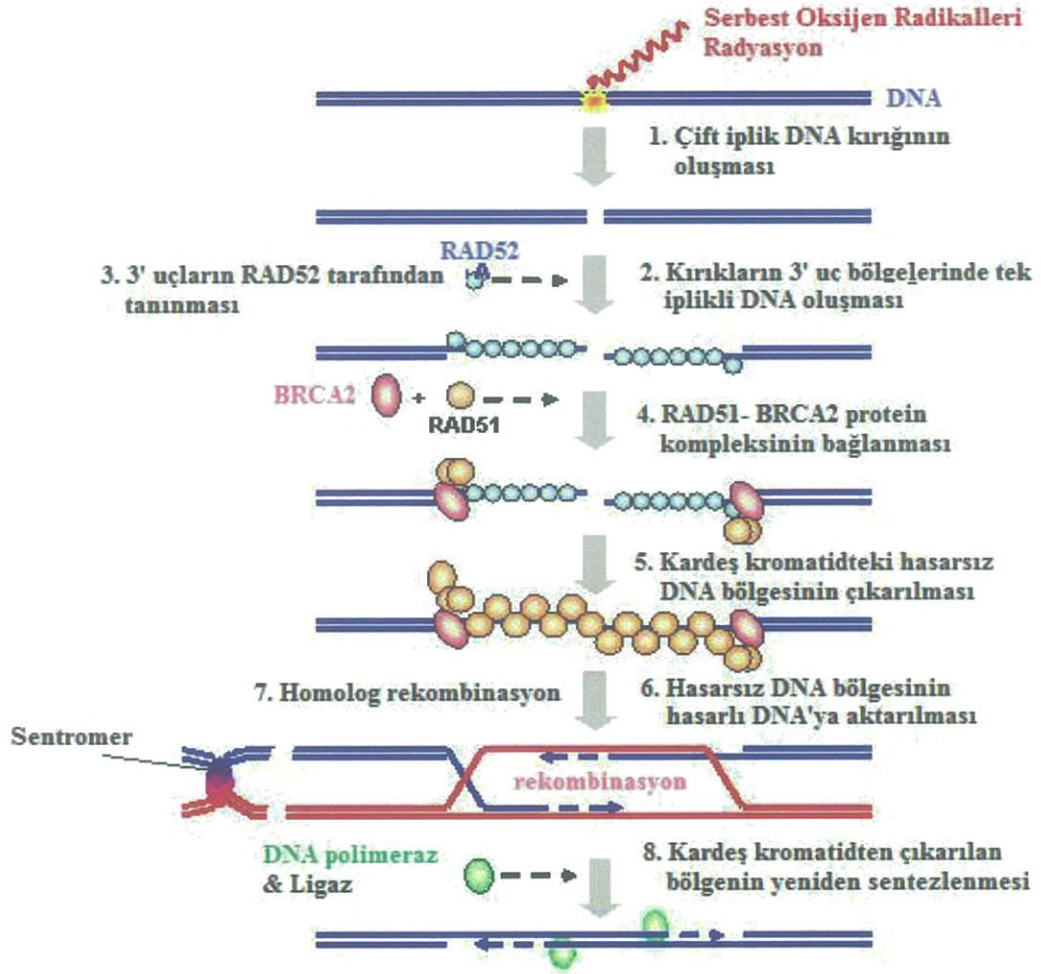
DNA'da spontan olarak oluşabilen hasarların onarımını sağlayan bir DNA tamir mekanizması mevcuttur. Bazı çevresel faktörler (ısı, çeşitli türde radyasyon vb.), metabolik kazalara maruz kalınması sonucu hücre DNA'sında sıklıkla rastgele

değişimler oluşmaktadır fakat bu değişimler DNA tamir mekanizmalarının etkinliği sonucunda nadiren kalıcı mutasyon olarak sonuçlanmaktadır. Bu sebepten dolayı insanlarda DNA onarım kapasitesinin azalması hücrelerde kalıcı mutasyonların artmasına ve kanser oluşumuna yol açmaktadır (53).

DNA çift zincir kırıkları DNA hasarlarının en yıkıcı şeklidir. Bu hasarların onarımında gerçekleşen hatalar kromozom translokasyonlarına ve kanser oluşumuna neden olmaktadır. Çift zincir kırıkların oluşmasında etkili olan en önemli faktör ekzojen ajan iyonize radyasyondur. Buna ek olarak oksidatif stres sonucu oluşan serbest hidrojen radikalleri de DNA da çift zincir kırıklarının oluşmasında etkili bir diğer faktördür (53).

DNA çift zincir kırıklarının onarımında görev alan tamir mekanizmalarından birisi homolog rekombinasyon tamir yolağıdır. Bu yolda hasarlı olan kromozoma ait genetik bilginin aktarılması için hasarsız kromozom kalıp olarak kullanılır ve DNA dizisinde hiçbir değişim olmadan hasar onarılır. DNA'da çift iplik kırığı olduğunda, her iki iplikte kırıkların olduğu bölgede 3' ucu açık tek iplikli DNA'lar oluşmaktadır. Bu tek iplikli bölgeler RAD52 proteini tarafından tanılır ve RAD51 BRCA1 proteini ile kompleks oluşturularak, RAD52'nin tanıdığı, DNA kırıklarının olduğu bölgeye bağlanmaktadır. RAD51 proteinin işlevi kardeş kromatitte hasarsız DNA bölgesini tespit ederek çıkartır ve diğer kardeş kromatitdeki hasarlı bölgeye aktarır. RAD51 tarafından çıkartılan bölge ise DNA polimeraz tarafından yeniden sentezlenmektedir (53, Şekil 2.7.2.).





Şekil 2.7.2. : Homolog rekombinasyon yolu ile DNA çift zincir kırıklarının tamiri

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı :

Bu çalışmada bir hasta grubu ve bir kontrol olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda ki hasta grubu Yeditepe Üniversite Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na şişkinlik, hazımsızlık, bulantı, kilo kaybı, büyüyen tümörlerin komşu organlara basısı sonucu sık idrara çıkma, kabızlık, nadiren vajinal kanama ve nefes darlığı şikayetleriyle başvuran hastalardan ameliyat sırasında frozen ile kesin tanısı konmuş ve evrelemesi yapılmış 18 yaş üstü 45 over kanserli hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızdaki kontrol grubu ise Yeditepe Üniversitesi Hastanesinden temin ettiğimiz 45 sağlıklı kadından oluşmaktadır.

Seçilen vakalardan 10µl'lik kan örnekleri EDTA'lı tüplerde toplanmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kandan elde edilen DNA örneklerinde LightCycler 480 Software ile ve Eş Zamanlı PZR ile BRCA1 gen bölgelerinin genotiplerine bakılmıştır.

#### 3.2. Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

##### 3.2.1. Kullanılan Kimyasal ve Malzemeler

DNA izolasyon kiti (iPrepPurelinkgDNA Blood Kit, Katolog Numarası: IS-10005), Taq Man Genotyping Master Mix (Lot Numarası: 1302078), Taq Man SNP Genotyping Assays (Lot Numarası: P131218-001 B10), LightCyclerFastStart DNA Master HybProbe (RocheDiagnostic), LightSNIP, LightCycler 480 Instrument II 96 wellPate, MgCl<sub>2</sub>, DNaseRNaseFree kullanılmıştır.

##### 3.2.2. Kullanılan Cihazlar

DNA izolasyon robotu (iPrepPure link, invitrogen), Nanodrop (ThermoScientificNanodrop 2000), Gerçek Zamanlı PZR (AppliedBiosystems 7500 Fast Real-Time PCR System), Gerçek Zamanlı PZR ( LightCycler 480 Instrument II RocheDiagnosticGmbH Germany), Mini santrifüj (Wealtec e-centrifuge), Plate santrifüj (Hettich), +4 buzdolabı (Haier), -20 soğutucu (Haier), Ultra Saf Su Cihazı (Purelab Option Q DV25), Vortex (V-1 plusBiosan), Pipet Takımı (DenvilleScientific) kullanılmıştır.

### 3.3.Yöntemler

#### 3.3.1.Kandan Genomik DNA Elde Edilmesi Protokolü

Hasta ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplere alınan 350 µl'lik kan +4 derece buzdolabında muhafaza edilmiştir. DNA izolasyonu için iPrep DNA izolasyon robotu kullanılmıştır. iPrep DNA izolasyon robotu ChargeSwitch teknolojisine göre çalışmaktadır ve bu teknoloji ortamdaki tamponun pH'ı üzerinden değiştirilebilir yüzey yüküne bağlı manyetik boncuk tabanlıdır. Düşük pH durumunda CST boncukları negatif yüklü nükleik asit iskeletine bağlanan bir pozitif yüke sahiptir. Bu nedenle protein ve diğer kontaminantlar bu boncuklara bağlanamaz ve boncuklar sıvı yıkama tamponu ile yıkanır. Nükleik asitleri temizlemek için; boncuk yüzeyinin yükü, pH'ı düşük tuzu yıkama tamponu (elution) kullanarak pH 8,5'e yükseltilerek nötralize edilir. İzole edilmiş nükleik asit hemen yıkama tamponuna geçer ve uygulamalarda kullanılmak üzere hazır hale gelmiş olur. Bu kapalı sistem içerisinde 45 dakikada DNA izolasyonu gerçekleşmiş ve bu işlem sonunda yaklaşık olarak 150 µl DNA elde edilmiştir.

Magnetikbeadların en etkin ve verimli şekilde DNA'ya bağlanmaları için kartuşlar bir süre çalkalanır. Hastalardan EDTA'lı tüplere toplanan periferik kandan 350 µl çekilerek 1,5'luk eppendorflara aktarılır ve iPrep izolasyon kartuşunun örnek bölümüne yerleştirilir. Sulandırılmış DNA'nın korunması için yine 1,5 µl'likeppendorfelution bölümüne yerleştirilir. İzolasyon sırasında pipetlemeyi yapmak için gerekli pipet uçları özel bölmesine yerleştirilir. En son elde edilen sulandırılmış DNA -20 yada +4'e kaldırılmıştır.

#### 3.3.2.DNA Saflık Ölçümü

İzolasyon sonucu elde ettiğimiz DNA örneklerinin konsantrasyonlarının belirlenmesi için ThermoFischerScientific Nano2000 Nanodropspektrofotometre kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarına ait olan DNA örnekleri cihaza 1,5µl olacak şekilde yüklenerek 260nm ve 280nm dalga boylarında yapılan ölçümde DNA örneklerinin saflığı ve konsantrasyonu belirlendi.

260 µg/ml (50 ng/µl) çift iplikli DNA içeriğinin 260 nm dalga boyunda vermiş olduğu absorbans değerinin 1 optik yoğunluğu (OD) olduğu kabul edilmektedir. Bu temel bilgiden faydalanarak, 260 nm'deki ölçüm değeri aşağıdaki formüle uygulanarak DNA konsantrasyonu hesaplandı.

---

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

---

DNA örneklerinin saflığı ise  $OD_{260} / OD_{280}$  oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın  $OD_{260} / OD_{280}$  değeri 1,7 – 1,8 arasındadır. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,7'den küçük olacaktır.  $OD_{260} / OD_{280}$  değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir. Saf olmayan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

### 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 ( AppliedBiosystems ) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Genotipleme yapılan gen bölgesi BRCA1 geni için ( G > C ) bölgesi olup spesifik primer ve prob setleri olarak “ TaqmanGenotypingAssays” kullanılmıştır, rs numarasına ilişkin polimorfik bölge dizileri ve probların floresans boya aşığında verilmiştir ;

BRCA1, [VIC/FAM];

Vic / Fam = G / T Ala1708Glu

Eşzamanlı PZR, Amplifikasyon PZR ile aynı temele dayanan ( ileri ve geri primerleri ile bağlanan gen bölgesinin TaqPolimeraz DNA polimeraz enzimi ile sentezlenmesidir) fakat ek olarak çoğaltılan bölgeye floresans boya bağlı DNA problemlerinin bağlanması ve problemlerin Taqpolimeraz tarafından hidrolizi sonucu açığa çıkan floresansışımının okuması ile genotipleme yapılmasına imkan sağlayan bir sistemdir. Eşzamanlı PZr için kullanılan floresansproblarda 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.

**Tablo (3.3.3.1) : Eş Zamanlı PZR Kullanılan Malzeme Tablosu.**

KULLANILAN MALZEME	MİKTAR
Master Mix	5 $\mu\text{l}$
TaqmanAssay	0,25 $\mu\text{l}$
DNase, RNase İçermeyen Su	3,75 $\mu\text{l}$
Template DNA	1 $\mu\text{l}$

Eş Zamanlı PZR Koşulları : BRCA1 Gen mutasyonun gözlemliliği için kullanılır. Eş Zamanlı PZR Koşulları Tablosu (3.3.3.2).

Tablo (3.3.3.2.) :Eş Zamanlı PZR Koşulları Tablosu

	<u>Öndenatürasyon</u>	<u>Denatürasyon</u>	<u>Bağlanma</u>	<u>Uzama</u>
<b>Zaman</b>	1 dakika	10 dakika	15 saniye	1,5 dakika
<b>Sıcaklık</b>	60 <sup>0</sup> C	95 <sup>0</sup> C	92 <sup>0</sup> C	60 <sup>0</sup> C

45 Döngü

Bir diğer genotipleme çalışması için yine BRCA1 geni rs5577810 bölgesi için yapılmıştır. Bu genotipleme için Kantitatif Gerçek Zamanlı PZR (LightCycler 480 Instrument II, RocheDiagnosticGmbH ) kullanılmıştır. Uygun prob dizileri ( TIB Molbiol, Berlin Almanya ) ve primerler dizayn edilmiş ve LightCyclerFastStart DNA Master HybProbe (RocheDiagnostic) ve 5 µl ( ~50ng ) DNA örneği kullanılmıştır. Total volüm 20 µl olacak şekilde hazırlanmıştır.

Tablo (3.3.3.3) Eş Zamanlı PZR kullanılan malzeme tablosu.

<b>Kullanılan Malzeme</b>	<b>Miktar</b>
<u>FastStart DNA Master</u>	2 µl
Su ( H <sub>2</sub> O )	10,4 µl
MgCl <sub>2</sub>	1,6 µl
<u>Regant</u>	1 µl
DNA	5 µl

Gerçek Zamanlı PZR reaksiyon koşulları Tablo (3.3.3.4.) de gösterilmiştir.

**Tablo(3.3.3.4.)** : BRCA1 Gen mutasyonun gözlemliliği için kullanılır. Eş Zamanlı PZR Koşulları.

	<u>Öndenatürasyon</u>	<u>Denatürasyon</u>	<u>Bağlanma</u>	<u>Uzama</u>
<b>Zaman</b>	10 dakika	10 saniye	10 saniye	15 saniye
<b>Sıcaklık</b>	95 <sup>0</sup> C	95 <sup>0</sup> C	60 <sup>0</sup> C	72 <sup>0</sup> C

**45 Döngü**

### 3.4.İstatistiksel Analiz

Genotipleme sonucu elde edilen veriler istatistiksel analiz için SPSS 21.0 programı ile değerlendirildi. Genotip ve allelerin gruplar arası görülme sıklıklarının değerlendirilmesinde Student T Testi, Ki Kare ve Fisher'sExact test kullanılmıştır ve anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Risk olarak görülen parametreler Lojistik Regresyon Analizi ile değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan toplanan over kanser tanısı konmuş 45 kanser olgusu ile yine aynı klinikten tercih edilen kanser tanısı konmamış 48 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 93 gönüllü dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Veriler

		Hasta (n=45)	Kontrol (n=48)	P Değeri
<b>Yaş (Yıl)</b>		57.04 ± 10.844	56.83 ± 14.246	0,936
<b>Boy (cm)</b>		159.92 ± 5.983	160.17 ± 6.172	0,884
<b>Kilo (kg)</b>		72.05 ± 15.753	77.21 ± 14.216	0,092
<b>Aile Geçmişi (Var/Yok)</b>		14 / 29	-	-
<b>BMI</b>		28,83 ± 6,706	30,193 ± 5,945	0,315
<b>Sigara</b>	<b>kullanan</b>	9	15	0,244
	<b>kullanmayan</b>	35	33	

*n* : birey sayısı, Gruplararası farklılık kıkare, FischerExact ve Student t testi ile incelenmiştir (Mean±SD ve Mean±SE).

İleri kıkare ve student-t testi analizi ile kontrol ve over kanserli hasta grupları demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında; Over kanserli hastalarda, sigara kullanım oranı %20 iken kontrol grubunda ise %31,25'dir. Ayrıca kontrol grubunun yaş seviyesinin over kanserli hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (56.83 ± 14.246),(Tablo 4.1). Over kanserli hastaların BMI değeri kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır (28,83 ± 6,706 ), (Tablo 4.1). Over kanserli hastaların aile geçmişine bakıldığında %32.55 oranında kanser hastası oldukları saptanmıştır.

Hasta grubuna ait klinik veriler Tablo 4.2 de gösterilmiştir. Klinik verileri değerlendirilen over kanserli hastaların %15.6'sının menopoza girmediği ve %84.4'ünün de menopoza girdiği görülmüştür. Biyobelirteçlere bakıldığında over kanseri tanısında sıkça kullanılan CA125 serum seviyeleri ortalama 710.714 ± 1181.2525 olarak görülmüştür. Yine aynı şekilde diğer biyobelirteçlere bakıldığında CEA serum seviyesi ortalama 8.0438 ± 32.289, CA199 biyobelirteçinin serum seviyesi

ortalama  $63.4881 \pm 149.9623$  ve son olarak CA153 belirteci için serum seviyesi ortalama  $47.5782 \pm 48.5429$  olarak görülmüştür. BRCA1 geni G>C polimorfizminin genotip dağılımına göre kanser belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişki GC genotipi taşıyan hastalarda CC ve GG genotipi taşıyan hastalara göre CA15.3 ve CEA belirteç düzeyi yüksek iken, over kanseri tanısında sıkça kullanılan CA125 ve CA19.9 belirteç düzeyleri ise diğer hastalara göre düşük çıkmıştır. Ancak istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

**Tablo 4.2 : Hasta Grubuna Ait Klinik Veriler**

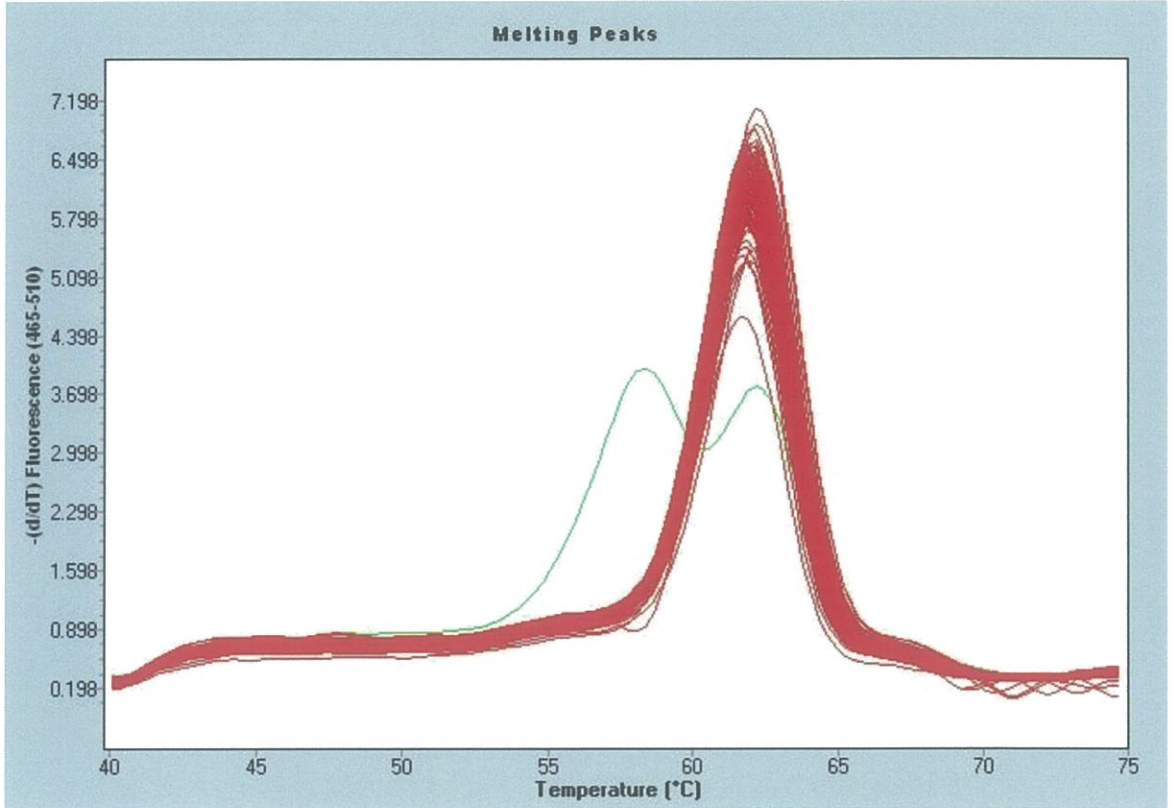
		Hasta Sayısı	Ortalama Değer
Doğum Sayısı		n = 38	$3.79 \pm 2.303$
CA125		n = 40	$710.714 \pm 1181.2525$
CEA		n = 31	$8.0438 \pm 32.289$
CA199		n = 26	$63.4881 \pm 149.9623$
CA153		n = 22	$47.5782 \pm 48.5429$
Menopoz	Giren	n = 38	%84.4
	Girmemiş	n = 7	%15.6

*n : birey sayısı, Gruplararası farklılık kıkare, FischerExact ve Student t testi ile incelenmiştir (Mean±SD ve Mean±SE).*

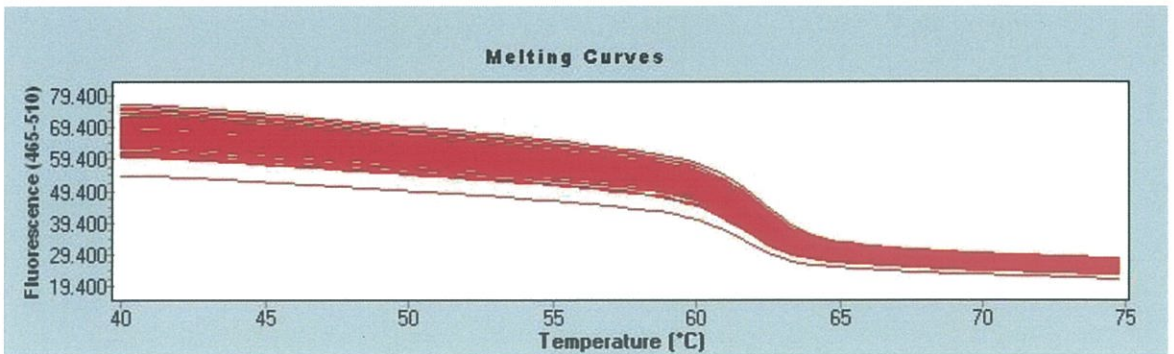
Gruplararası farklılık ileri ki-kare testi ( $\chi^2$ ), ikili bağımsız örneklem student t-testi ile incelenmiştir.



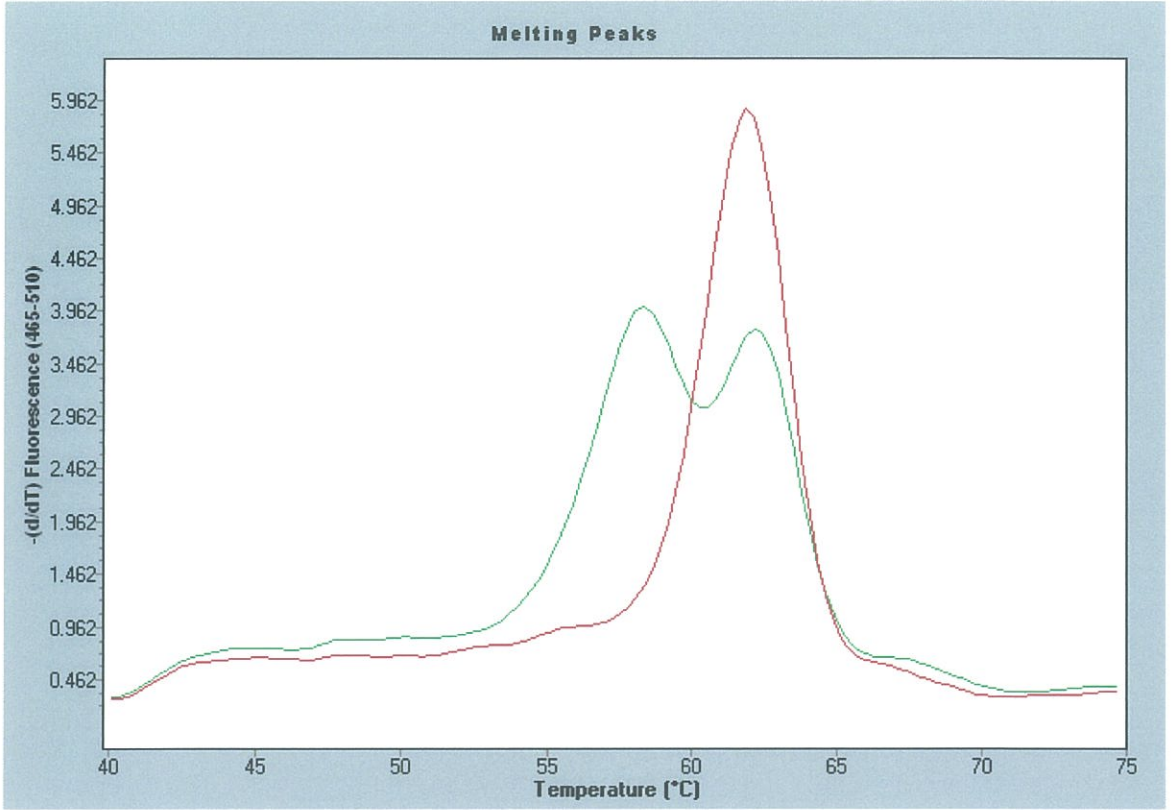
Allelik diskriminasyon, problarda bulunan boyaların yaptığı floresans ışımaların 7500 Fast-Real Time PCR cihazının yazılımı tarafından otomatik olarak okunup yorumlanması şeklinde yapıldı. Diskrimine edilemeyen örneklerin ışımaya eğrileri manuel olarak diskrimine edilmiştir .



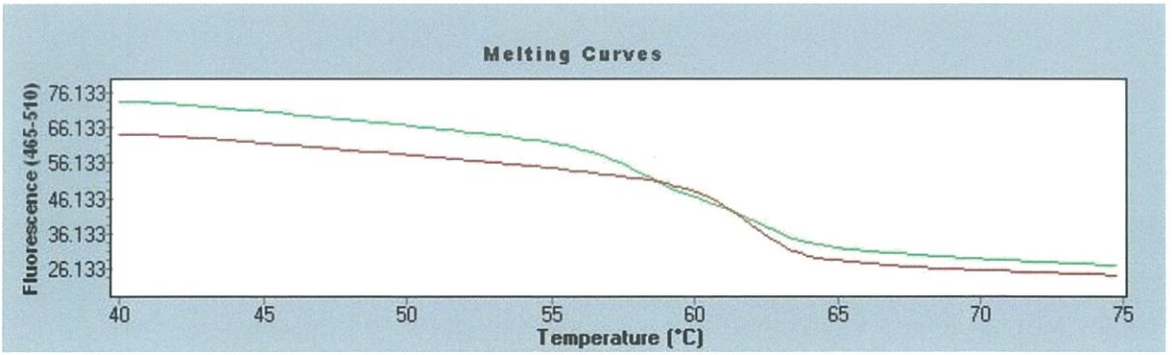
Şekil 4.1. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 geni G>C polimorfizmi.



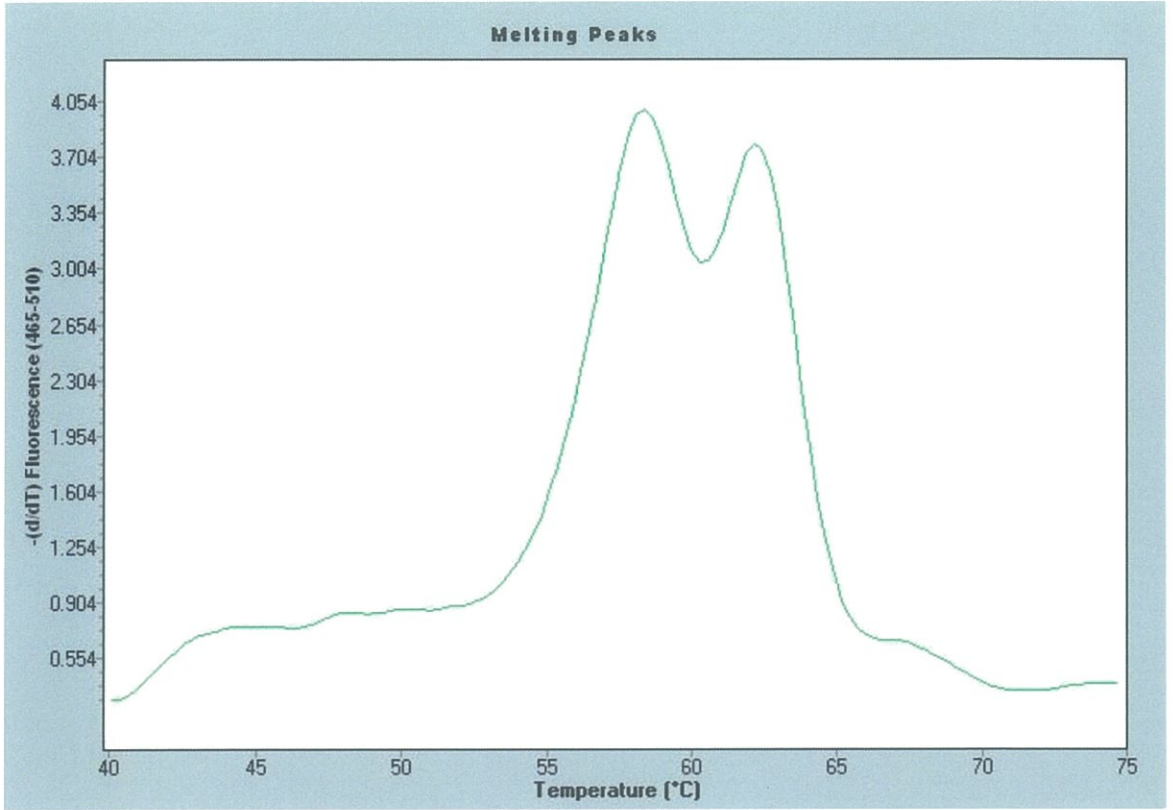
Şekil 4.2. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 geni G>C polimorfizmi.



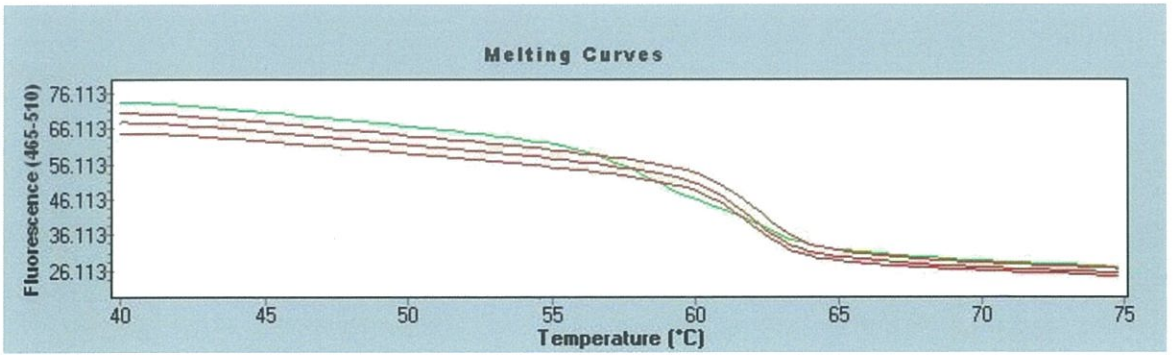
Şekil 4.3. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 geni G>C polimorfizmi.



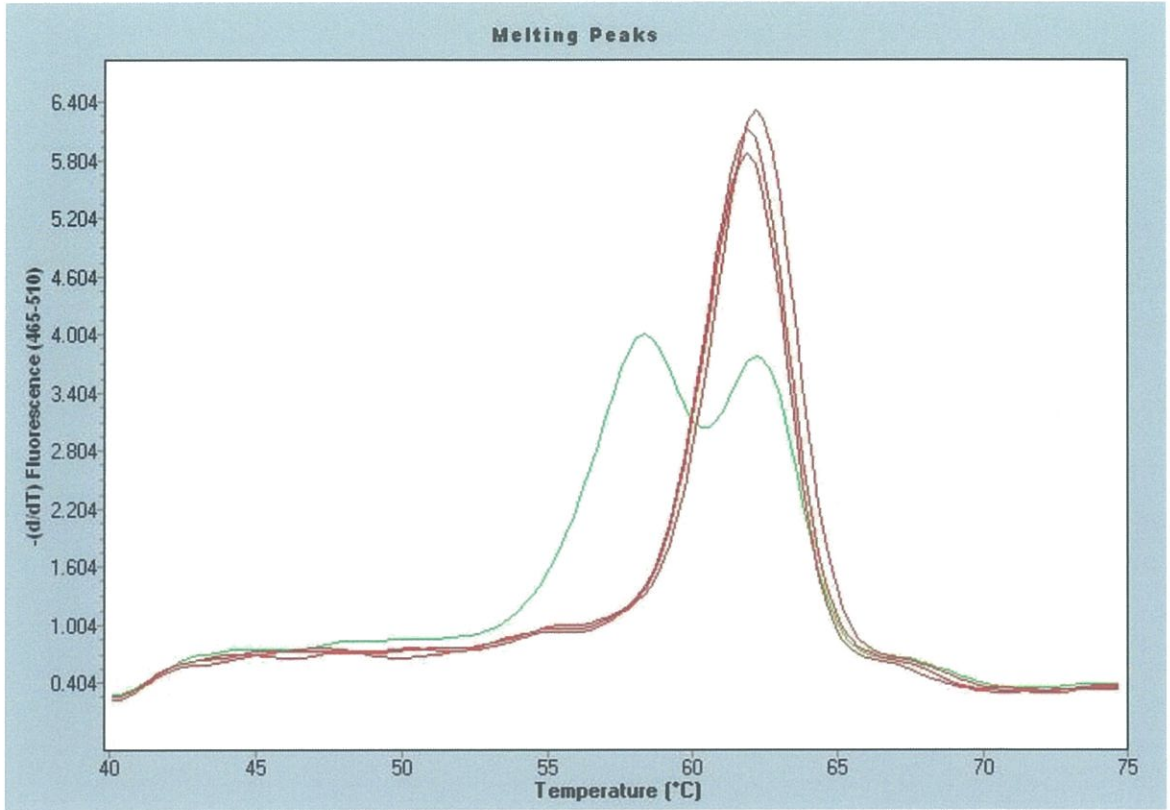
Şekil 4.4. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 geni G>C polimorfizmi.



Şekil 4.5. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi



Şekil 4.6. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi



Şekil 4.7. : Over Kanserli hasta ve kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan BRCA1 gen polimorfizmi

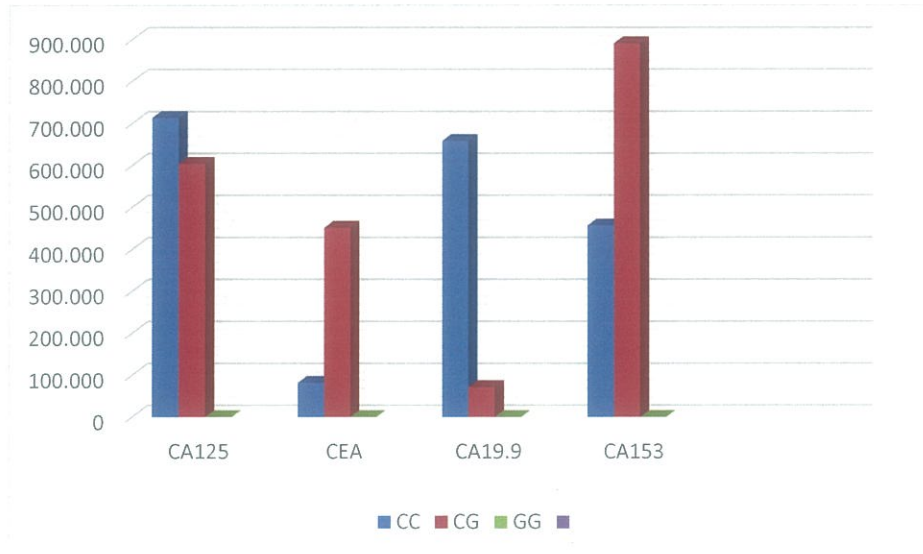
Çalışma grupları arasında BRCA1 geni G>C polimorfizmine ait genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 4-3).

Tablo 4.3: BRCA1 G>C polimorfizmine ait Genotip ve Allel Frekanslar

Genotip BRCA1 rs55770810	Hasta n (%)	Kontrol	P Değeri
CC	44 (97,8%)	48(100,0%)	>0.05
CG	1 (2,2%)	0(0,0%)	>0.05
GG	0(0,0%)	0(0,0%)	>0.05
<b>Allel Frekansları</b>			
C	89 (98,8%)	96 (100,0%)	>0.05
G	1 (2,2%)	0 (0,0%)	>0.05

*n*: birey sayısı, Gruplar arası farklılık ki-kare testi ( $\chi^2$ ) ile incelenmiştir. P değeri pearsonchi-square test ve fisher'ssexacttest'e göre alınmıştır.

BRCA1 geni G>C polimorfizminin genotip dağılımına göre kanser belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişki Şekil 9'da gösterilmiştir. BRCA1 GC genotipi taşıyan hastalarda CC ve GG genotipi taşıyan hastalara göre CA15.3 ve CEA belirteç düzeyi yüksek iken, over kanseri tanısında sıkça kullanılan CA125 ve CA19.9 belirteç düzeyleri isediğer hastalara göre düşük çıkmıştır. CG genotipi taşıyanlarda CA153 seviyesi CC genotipi taşıyan bireylere göre daha yüksek oranda gözlenirken, CC genotipi taşıyan bireylerde ise CA19.9 biyobelirteçi CG genotipi taşıyan bireylere göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. CA125 biyobelirteçinin ise CC genotipli bireylerde GC genotipli bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.



Tümör MarkırBelirteçleri : CA125, CEA, CA19.9, CA15.3

**Şekil 4.8 :** BRCA1 geni G>C polimorfizminin genotip dağılımına göre kanser belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişki.

Çalışma grupları arasında yine BRCA1 gen G>C polimorfizmi için 7500 Fast-Real Time PCR cihazı ile yapmış olduğumuz çalışma sonucunda anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Allelik diskriminasyon, problarda bulunan boyaların yaptığı floresans ışımaların 7500 Fast-Real Time PCR cihazının yazılımı tarafından otomatik olarak okunup yorumlanması şeklinde yapıldı. Diskrimine edilemeyen örneklerin ışımaya eğrileri manuel olarak diskrimine edildi.

Over kanser olguları ve kontrol gruplarının BRCA1 geni G>C polimorfizmine ait gerçek zamanlı PZR grafikleri Şekil 4.9' da gösterilmiştir.



Tablo 4.4: BRCA1 G&gt;C polimorfizmi Genotip ve Allel Frekansları

Genotip BRCA1 rs2887696	Hasta	Kontrol	P Değeri
GG	45 (100.0%)	48 (100.0%)	>0.05
GC	0 (0.0%)	0(0.0%)	0.299
CC	0 (0.0%)	0(0.0%)	0.299
<b>Allel Frekansları</b>			
G	90 (100.0%)	96(100.0%)	0.299
C	0 (0.0%)	0(0.0%)	>0.05

*n*: birey sayısı, Gruplar arası farklılık ki-kare testi ( $\chi^2$ ) ile incelenmiştir. P değeri pearsonchi- square test ve fisher'sexacttest'e göre alınmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda BRCA1 gen G>C polimorfizmi için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Over kanseri, dünya genelinde en sık ölüme neden olan jinekolojik kanser türüdür. Diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak bebeklik ve çocukluk dahil olmak üzere tüm yaşlarda görülebilmektedir. Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, kanserden ölüm nedenlerinin %6'sını oluşturur (13). Etkili tarama yöntemlerinin ve spesifik belirteçleri bulunmadığından en sık ölüme neden olan kanser türüdür (14). Çoğunlukla over kanseri seröz veya müsinöz kistadenokarsinom şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak yaş grubuna göre histolojik tipi değişmektedir. 20 yaş öncesi gözlenen tipleri daha sıklıkla malign germ hücresi tipinde iken 50 yaş ve üzerinde esas olarak epitelyal kanserler şeklindedir. En sık gözlendiği yaş grubu 60-64 yaş olup insidans değer, 77-79 yaş grubunda saptanmıştır (54/100.000)(17,26).

BRCA1 geni 17.kromozom üzerinde bulunan 21q bölgesinde lokalize olmuş bir tümör supresös genidir. Aynı zamanda DNA çift zincir kırıklarının onarımında görev alan tamir geni olarak da tanımlanmaktadır. BRCA1 geninde oluşan mutasyonlar sonucu oluşan hastalıkların başında meme ve over kanseri gelmektedir. Kalıtsal meme kanserinin %40 oranında, kalıtsal meme ve over kanserinde %80'inde sorumlu olduğu literatürlerde gösterilmiştir (37). BRCA1 geni 1863 a.a'lık 220kDa ağırlığında ve toplamda 23 ekzondan oluşur ve bu ekzonlardan 22 tanesi kodlanırken (coding) bir tanesi kodlanamaz (non-coding) (39).

Bu çalışmada over kanserinin BRCA1 geninde ki bölgelerde bulunan G>C polimorfizmi ile olan ilişkisini ve Türk popülasyonunda görülme sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmamız iki gruptan oluşmaktadır hasta grubu Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na şişkinlik, hazımsızlık, bulantı, kilo kaybı, büyüyen tümörlerin komşu organlara basısı sonucu sık idrara çıkma, kabızlık, nadiren vajinal kanama ve nefes darlığı şikayetleriyle başvuran hastalardan ameliyat sırasında frozen ile kesin tanısı konmuş ve evrelemesi yapılmış 18 yaş üstü 45 over kanserli hastalardan oluşmaktadır, çalışmamızın kontrol grubu ise yine Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 45 sağlıklı kadından oluşmaktadır.

Hasta ve kontrol grubundan EDTA'lı tüplere aldığımız kanları Eş Zamanlı PZR BRCA1 geni için genotiplenmesi yapılmıştır. Yaptığımız çalışma sonucunda BRCA1



geni G>C polimorfizmine ait genotip oranları CC genotipi %97,8, CG genotipi için %2,2 ve GG genotipi için %0 oranları elde edilmiştir. Aynı bölge için allel frekanslarına bakıldığında C alleli için %98.8 oranı elde edilmişken G alleli için %2,2 oranı elde edilmiştir (Tablo 4.3). Yaptığımız istatistiksel çalışmalar sonucunda diyebiliriz ki BRCA1 geni G>C polimorfizmi bölgesi için genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) ve hastalıkla anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

L.Zenhg ve arkadaşları tarafından Çinli kadınlar üzerine yapılan çalışmada AURKA, BRCA1, CCNE1 ve CDK2 genlerinin polimorfizminin over kanseri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yaptıkları çalışmada BRCA1 geni için rs8176323 (G>C), rs8176303 (T>C), rs8176199 (T>G), rs3737559 (C>T), rs8067269 (G>A) ve rs2070833 (G>T) kullanarak 6 tane htSNP analiz edilmiştir. rs3737559 ile yaptıkları çalışmada heterozigot genotiplerin homozigot genotiplere göre over kanserinde azalan bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (OR=0,61, 95% CI=0.39 – 0.94, P=0.0245). Ayrıca buna ek olarak hapotip CGTAG (rs8176323, rs8176199, rs3737559, rs8067269, rs2070833), rs3737559 T allelinin over kanseri için azalan bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. İlginç bir şekilde tespit ettikleri toplam 7 haplotip içinde CGTAG ve rs3737559'un T alleli koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir (frekans > %1). 7 hasta ve 14 kontrolden oluşan bir çalışma grubunda GTCGG-CGTAG ve CTCAG-CGTAG diplotipleri ve CGTAG haplotipi over kanserinde azalan bir risk oluştururken CGTAG homozigotu için over kanseriyle bir ilişki belirtilmemiştir. Sonuç oldukları L.Zenhg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kullandıkları farklı rs'ler içerisinde rs3737559'un meme ve over kanserinde farklı koruyucu görevler aldığı tespit edilmiştir (54).

Türk popülasyonu üzerine yaptığımız çalışmada BRCA1 geninde herhangi bir mutasyona saptanmamışken. A.Savanevih ve arkadaşları tespit ettikleri mutasyonları farklı popülasyonlar üzerinde çalışmışlardır. A.Savanevih ve arkadaşlarının Belarusta yapmış olduğu çalışmada over kanseri teşhisi konulmamış vakaların %16'sında BRCA1 geninde üç kurucu mutasyondan birini tespit etmişlerdir ve bu oranın Kanada ve Polonya'dan daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Ailesel geçmişinde mutasyonun varlığı erken yaşta tespit edilmesine de olanak sağlamaktadır. Mutasyonların yarısından fazlası ise 50 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Daha önceki yapılan benzer çalışmalarda ise meme veya over kanseri pozitif mutasyonlu hastalarda ise herhangi bir aile geçmişine saptanmadığı da belirtilmiştir. A.Savanevih ve arkadaşlarının Belarusa'ta

yapmış olduğu ikinci bir çalışmada ise over kanserinde BRCA1 mutasyonlarını çalışmışlardır. Hastalar Belarus'un kuzey bölgesinde bulunan Grondno kökenlidir. Bogdanova ve meslekdaşları Minsk bölgesinde over kanserli hastalarda mutasyon prevalansını %26 olarak belirtmişlerdir. Ülkenin farklı bölgelerinde farklı oranlarda mutasyonlar gözlenmesi mümkündür ancak bu iki bölgede yaklaşık olarak aynı oranda üç kurucu mutasyon saptanmıştır. Her iki çalışmada da C61G ve 5382insC mutasyonları nadir oranda görülmüştür. Fakat 5382sinC mutasyonu Polonya Rusya ve Belarusta çok fazla yaygınlık göstermiştir. Ayrıca 5382sinC mutasyonu diğer Slav ülkelerinde , Çek Cumhuriyeti, Slovenya ve Kuzey Yunanistan'da da tespit edilmiştir. İkinci yaygın BRCA1 mutasyonu ise Aşkenaz Yahudi popülasyonunda yaygın olarak görülmüştür (55). Bu bulgular genetik varyantlar gibi üç yaygın BRCA1 kurucu mutasyonu taşıyan Polonyalı kadınlarda over veya meme kanserinde çok küçük yada hiç etki etmediğini gösterir (56).

Yapmış olduğumuz literatür araştırmaları sonucu elde ettiğimiz bir başka çalışmada ise BRCA1 ilişkili meme ve over kanseri riskini değiştirebilir genetik varyantları belirlemek için DNA onarımında, folat metabolizmasında, steroid hormon biyosentezi, metabolizması, sinyalizasyonu ve hücre büyümesinde görevli olan 20 protein kodlayan genin 29 farklı polimorfik bölgesinde çalışılmalar yapılmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda çoğu zaman tartışmaya yol açan sporadik meme ve over kanserinin popülasyonlardaki polimorfizimler incelenmiştir bununla birlikte kalıtsal eğilimli olan kadınlarda hastalık riskinde polimorfimin etkisi de bilinmektedir. Bu çalışmada daha önceden analiz edilmiş BRCA1/2 mutasyonu taşıyanlarda potansiyel risk değiştirmek için bir kaç polimorfizm incelenmiştir. BRCA1 yada BRCA2 mutasyonu taşıyanlarda yada her iki mutasyonu birden taşıyan bireyleri kapsayan çalışmalar arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kadouri ve arkadaşları tarafından yapılan son açıklamada kısa uzunluklu allellerin Yahudi kökenli BRCA1/2 mutasyonu taşıyan ortama 256 kişi ile 55 Yahudi kökenli olmayan İngilizler karşılaştırıldı ( $P_{trend}$  0.0007). Benzer sonuçlar *AR* 171 alleli içinde gözlenmiştir  $(CAG)_n$ . CAG tekrarları uzunlukları Yahudi taşıyıcıları ile Yahudi olmayan taşıyıcılar karşılaştırılmış ve Yahudi kökenli taşıyıcılarda daha uzun ilişki bulunmuştur ve Yahudi kökenli taşıyıcılarda 17/154 (11%) en az bir allelin tekrar uzunluğu 28 den fazla bulunurken Yahudi kökenli olmayanların hiçbirinde ise görülmemiştir. Bu çalışmalar gösteriyor ki BRCA1/2 bağımlı meme ve over kanseri riskini popülasyonlar arasındaki farkların BRCA1/2 bağımlı kanserlerde önemli bir

etken olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmalarda XRCC3 204(GT)<sub>n</sub>, COMT 122G>A ve CYP11A1 (AAAAT)<sub>n</sub> polimorfizimleri over kanseri riski ile ilişki olduğu belirtilmiştir. Ancak bu sonuçlar sabit değil ve bir kez daha birden fazla test için düzenlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışma sonucunda TP53 237ins16 ve 1798G>A polimorfizimlerinin over kanseri ile ilişkisi bulunamamıştır. Sonuç olarak DNA tamirinde, folat metabolizması, steroid hormon biyosentezi / metabolizması/sinyali ve hücre büyümesi 29 gen polimorfizmi arasında ilişki kurulamamışken BRCA1 gen polimorfizminin meme ve over kanseriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir (56).

Kalıtsal gen mutasyonlarına bakıldığında vakaların %5-10'luk kısmı meme ve over kanseri ve bu vakaların %45'inde BRCA1 gen mutasyonu taşıyıcı olabilmektedir (70). BRCA1 farklı popülasyonlardaki moleküler analizleri BRCA1'in çok geniş mutasyon ve spektrumu ve değişken mutasyon tekrarları olduğu kanıtlandı S. Tommasi ve arkadaşları tarafından. Kompleks mutasyon spektrası İtalyan popülasyonunda olduğu gösterilmiştir. The Italian Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer 1758 aile üzerinde yapılan çalışmada %23'ünün patojenik mutasyon taşıyıcısı olduğu kanıtlandı (71). BRCA1 geninin mutasyon spektrumu üzerinde İtalya da yapılan çalışmalarda farklı BRCA1 mutasyon sıklık derecesi rapor edilmiştir (71,72). Kurucu mutasyonlar İtalyanın coğrafi olarak sınırlı alanlarında da bulunmuştur. BRCA 11508del119 mutasyonunun kurucu etkisi meme ve/veya over kanseri Calabria hasta popülasyonunda ispatlanmıştır ve olası kurucu mutasyon için BRCA1 1499insA Tuscony'de karakterize edilmiştir (70).

Walentowicz-Sadlecko ve arkadaşları tarafından yapılmış çalışmada Polonya popülasyonunda hayatta kalma oranı azalmış hastalarda vitamin D'nin öncül formu olan 25(OH)D<sub>3</sub> seviyesinin düşük olduğu rapor edilmiştir (73). Mostowska ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma da ise *BsmI VDR B* gen varyasyonları ile over kanseri arasında orta seviyede bir ilişki bulunmuştur (74). Qin ve arkadaşlarının Avrupa popülasyonu üzerinde yapmış olduğu çalışmada *BsmI* tek nükleotit polimorfizminin over kanseri ile arasında orta dereceli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (75). Bu bulguların aksine ABD'de New Hampshire ve Massachusetts'den elde edilen ve Kafkas popülasyonunu kapsayan çalışmada *BsmI* polimorfizminin over kanseri ile bir ilişki saptanamamıştır (76,77). Ayrıca üç meta analiz Kafkasya, Kuzey Amerika, Asya ve tüm popülasyonlarda *BsmI* tek nükleotit polimorfizminin over kanseri için risk faktörü

olduğu doğrulanmadı (78-79). Sonuç olarak Mostowska ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Polonya popülasyonunda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşımayanlarda *VDR BsmI* tek nükleotit polimorfizmi over kanser için risk faktörüdür (74).

BRCA1 geni over kanseri ile ilişkisini incelemeyi amaçladığımız çalışmada menstrual düzen, infertilite, doğum sayısı, sigara, alkol, oral kontraseptif kullanımının over kanseri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu konuda yapılan benzer çalışmalarda ise yine benzer sonuçlara rastlanmaktadır.

Epidemiyolojik faktörler açısından yaptığımız literatür taraması sonucu Bergtrom ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada over kanserinde görülen semptomlar arasında en yaygın semptom olarak abdominal şişlik olduğu saptanmıştır (57). Koldjeski ve arkadaşları ise çalışmalarında kadınların %95'inde karın şişliği, bulantı, abdominal ağrı, hazımsızlık ve üriner problemlerinin olduğu belirtilmiştir. Yen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise menstrual düzen ile over kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (58). Zhang ve arkadaşları ise over kanseriyle menstrual düzen arasındaki ilişkinin yok denecek kadar az olduğu sonucuna varmışlardır. Yetimalar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise menstrual düzensizlikle over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ). Bizimde yapmış olduğumuz çalışmada menstrula düzen ile over kanseri arasında anlamlı bir sonuç bulunamadı ( $p>0.05$ ) (59). Brinton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada infertilite hastalarının anlamlı bir şekilde over kanseri riskine sahip olduğu ortaya konulmuştur (60). Riman ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada 3 ya da daha fazla çocuk doğuran kadınlarda over kanseri riskinin doğurmayanlara göre %44.2'den daha az olduğu vurgulanmıştır (61). Titus-Ernstoff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken dönem kayıplar ve düşüğün over kanseriyle arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (62). Bu çalışmanın aksine Gregg ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada iki ya da daha fazla müdahaleli düşüklerin over kanseri riskini azalttığı bulunmuştur (63) Bizim yapmış olduğumuz çalışma da infertilite ve doğum sayısının over kanseri ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Literatürlerde oral kontraseptif kullanımı ovulasyonu engellediği için over kanseri riskini azalttığı vurgulanmaktadır (59). Gregg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiç oral kontraseptif kullanmayanlarda over kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir (63). Ness ve arkadaşlarının yaptıkları

çalışmada ise hiç oral kontraseptif kullanmayanlarla karşılaştırıldığında oral kontraseptif kullananlarda riskin %40 azaldığı, kullanım süresinin artmasıyla da riskin daha da azaldığı tespit edilmiştir (64). Schouten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içmenin over kanserinin müsinöz tipinde riski artırdığı fakat diğer over kanseri türleri için bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır (65). Gren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise sigara içmenin müsinöz ve borderline tipte bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (66). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise sigara içmenin over kanseri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Webb ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada alkol tüketiminin over kanseri riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (67). Schouten ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Webb ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayla aynı sonucu belirtmektedir (65). Bizim de yapmış olduğumuz çalışmada alkol tüketiminin over kanseriyle anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Negri ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada over kanseri ailesinde mide kanseri olanlarda 1.5 kat (%95 GA; 1.0-2.1), bağırsak kanseri olanlarda 1.7 kat (%95 GA; 1.2-2.4), akciğer kanseri olanlarda 1.3 kat (95% GA; 1.0-1.8), göğüs kanseri olanlarda 2.3 kat (95% GA; 1.7-3.1), lenfoma olanlarda 2.3 kat (95% GA; 1.0-5.1) daha fazla bulunmuştur. Aynı zamanda ailede over ya da meme kanserinin olması ise over kanseri riskini önemli şekilde artırmaktadır. Ailesinde over kanseri olanlarda olmayanlara göre over kanseri açısından riskin 7 kat arttığı vurgulanmaktadır (95% GA; 3.1-16). Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kardeşinde over kanseri olması kadının over kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (68). Pike ve arkadaşlarının çalışmasında kolorektal ya da prostat kanseri ile over kanserinin ailesel riski arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur (69). Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kadında meme ve/veya over kanseri varsa kızında da over ve meme kanseri için riskin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada ailedeki kanser öyküsü ve kanser türüyle over kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ) yine bu çalışmada ailesinde kanser öyküsü olanların over kanserine yakalanma olasılıkları, aile öyküsünde kanser olmayanlara göre daha fazla gözlenmiştir (68). Bizim de yapmış olduğumuz çalışmada aile öyküsünde herhangi bir kanser türü gözlenen bireylerde over kanseri risk faktörü açısından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Türk popülasyonunda BRCA1 geninin over kanseri ile ilişkisini incelediğimiz çalışmada yaş ve aile hikayesi ile over kanseri ile arasında anlamlı bir sonuç bulunamazken benzer bir çalışma olan L.Tihomirova ve arkadaşları tarafından Letonya

populasyonunda 1996-2011 yılları arasında Biyomedikal Araştırma ve Eğitim merkezinde BRCA1 gen mutasyon analizi üzerine çalışmıştır. Elde edilen bilgilerle Letonya'da meme ve over kanseri hastalarının genetik kriter tanımlanabiliyor, hatta yaş ve aile hikayesinin hastalıkla ilişkisi detaylarıyla tanımlayabilmişler. Bu konu insanların modern dünyaya hızlı göç etmesi ile daha da önem kazanıyor (80). L.Tihomirova ve arkadaşları hastalıkla ilgili klinik verilerde 2 ana mutasyon taşıyıcısı tespit ettiler (c.5266dupC ve c.5266dupC). Yaşa ve aile hikayesine bakılmaksızın yapılan meme ve over kanseri testleri ve ailedeki kanser geçmişi BRCA1 mutasyonları için Letonyadaki taşıyıcı ailelerin belirlenmesindeki en iyi yol olabileceğini savunmaktadırlar. Mutasyon teşhis etme metodu BMC'de geliştirildi ve kitle ölçümü için kullanılması amaçlandı. 2 yaygın mutasyon olan c.5266dupC ve c.5266dupC Letonya'da belirlenen c.181T>G ve c.68\_69delAG mutasyonlarının belirlenmesinde kolaylık sağlamaktadır. L.Tihomirova ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada amacı meme ve over kanseri kadınlarda mutasyon taşıyıcı bireyleri belirlemektir. Farklı yaşlarda teşhis edilen toplamda 101 kişiden oluşan hasta grubunda 2 kurucu mutasyon belirlenmiştir. 58 hastada c.5266dupC ve 43 hastanın tamamı farklı ailelerdendir. 1068 meme kanseri hastalarının %5.7'sinde mutasyonlara nadir olarak rastlanırken (CI 95% 4.3-7.1%) 231 over kanserli hastalarda ise bu oran daha yüksek saptanmıştır (17.3% CI 95% 12.4-18.2%; p>0.0001) (80). Aynı zamanda Rus hastalar arasında saptanan c.4035delA taşıyıcılarında over kanser eğilimi meme kanseri kadar net bir şekilde gözlenmemiştir (82). BRCA1 geninin son bölümünde bulunan c.4035delA mutasyonu bir çok taşıyıcı meme kanseri hastalarında görülmekle birlikte bu mutasyon over kanserine yakalanma riskini de arttıran bir faktör olduğu belirlenmiştir (nükleotit 24014190) (83). Çalışmada elde edilen bir diğer veri ise ailesinde çoklu kanser vakası görülen bireylerde c.4035delA mutasyon taşıyıcısından daha fazla C.5266dupC mutasyon taşıyıcısı bulundu. Dahası ailesinde çoklu kanser vakası olan 7 aileden 5'i c.5266dupC mutasyon taşıyıcı over kanseri hastasıdır. Hasta grubu farklı yaş gruplarından oluşmaktadır L.Tihomirova ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mutasyonların yaşa göre dağılımıyla ilgili bir veri elde etmişlerdir ve elde ettikleri veriye göre 60 yaş üstü hastalarda c.5266dupC mutasyonu daha az gözlenmiştir. Ailesinde çoklu kanser hikayesi olan bireylerde ise c.5266dupC mutasyonu diğer bireylere göre daha çok etkilenmektedir (80,84). Polonya popülasyonunda kurucu mutasyonlardan birisi olan c.4035delA mutasyonu daha Letonya popülasyonuna göre daha az görülmektedir (83). L.Tihomirova ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sonuç olarak Letonya hastalarında BRCA1 geninde 9 farklı tehlikeli mutasyon görülmüştür. 7'sinde SSCP/HD methodu kullanılmış. 2'sinde ise tüm BRCA1 geni incelenmiştir. Yaygın BRCA1 mutasyonuna sahip hastaların arasında Letonya'nın farklı coğrafik alanlara (merkez ve güney-batı bölgeleri) göre bir farklılık görülmemiştir (85). Liepaja'da bulunan onkoloji kliniğinde 277 hasta incelenmiş ve 13 BRCA1 gen mutasyonu bulunmuştur. Bu mutasyonlardan 9'u yaygın mutasyonlar olan c.5266dupC ve c.4035delA'dır (80).

Auranen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada XRCC2'de missense varyant R188H invaziv epitelyal over kanseri riski ile ilişkili olduğuna hakkında bazı deliller tespit etmişlerdir. Bir kodominant genetik model altında nadir allelerde koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür. XRCC3'deki 2 SNP'nin epitelyal over kanseri ile ilişkisi hakkında çok daha zayıf kanıtlar tespit edilmiştir. a4541g ile bu bağlantı %5 seviyesinde anlamlı farklılık içermezlerken ( $p=0,087$ ), a17893g için sınıra çok yakın olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,049$ ). BRCA1, NBS1, RAD51 ve RAD52 genleri üzerinde çalıştıkları 9 polimorfizm epitelyal over kanseri ile bir ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan bu çalışmada en az 1561 hasta ve 2602 kontrol grubundan oluşan gruplarda ortaya en az %93 etkide %5 anlamlı farklılık seviyesinde deliller sunmuştur. Daha önce over kanserinde XRCC2 R188H2'yi araştıran bir çalışma olmadığından bu çalışmada elde edilen sonuçları destekleyen veya reddeden herhangi bir bulgu yada kanıt bulunmamaktadır. Fakat yapılan başka bir çalışmada bu çalışmada polimorfizmin meme kanseri ile bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. R188H'nin fonksiyonu ile ilgili öngörülebilir nadir allellerin düşük kanser riski ile bağlantılı olduğu bu çalışmada elde edilmiş bir diğer kanıttır (102).

F.Cherbal ve arkadaşları Cezayirli aileler üzerinde yaptıkları çalışmadaki amaçları over veya meme kanserli hastalarda BRCA1 ve BRCA2 genlerinde bulunan 42 polimorfik mutasyonları karakterize etmek. BRCA1 ve BRCA2 patolojik mutasyonlu hastalarda yüksek frekansta BRCA1 ve BRCA2 birkaç missense polimorfizmi saptanmıştır. Buna ek olarak 2067 hastada ve 2068 kişiden oluşan erkek kardeşlerinde BRCA1 c.1067A>G/p.Gln356Arg ve her iki taşıyıcı da BRCA1 c.181T>G/p.Cys61Gly mutasyonu saptanmıştır (97). Bir başka çalışmada ise 13 Slovanyalı meme veya over kanserli ailelerde BRCA1 p.Gln356Arg SNP ile BRCA1 c.181T>G/p.Cys61Gly patojenik mutasyonun birbiri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (98). BRCA1

c.83\_84delTG/p.Leu28ArgfsX12 mutasyonu taşıyan 2092 meme kanserli hastalarda c.3113A>Gp.Glu1038Gly mutasyonu saptandı. BRCA1 ve BRCA2 genlerinde bulunan yaygın SNP'ler BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcı meme veya over kanserli yada BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu için negatif testli meme veya over kanserli hastalarda risk faktörü olarak bir ilişki bulunduğu belirtildi (98). Birkaç farklı yapılan çalışmada meme veya over kanseri için BRCA1 c.1067A>G/p.Gln356Arg mutasyonu ve BRCA2 c.1114A>C/p.Asn372His mutasyonu meme veya over kanseri için bir risk faktörü olarak belirtildi (99). F.Cherral ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucunda BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlu olmayan meme veya over kanserli Cezaayirli ailelerde, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları için negatif testli meme veya over kanserli hastalarda missense polimorfizmleri meme kanseri markerlarıyla ilişkili role sahip olduğu düşünülmektedir. Meme veya over kanserinde ve sağlıklı kontrol grubunda BRCA1 ve BRCA2 de bulunan missense polimorfizmleri meme veya over kanseri için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (98).

Yaptığımız çalışmada BRCA1 geninde G>C polimorfizminin over kanseri ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fakat yaptığımız çalışmadan farklı olarak Dombernowsky ve arkadaşları tarafından yapılan geniş çaplı çalışmada meme veya over kanseri ile ilişkili 9 tane missense polimorfizm rapor edildi. BRCA1 geninde bulunan polimorfizmler c.1067A>G/p.Gln356Arg, c.2612C>T/p.Pro871Leu, c.3113A>G/p.Glu1038Gly, c.4837A>G/p.Ser1613Gly, c.4956G>A/p.Met1652Ile ve BRCA2 geninde bulunan polimorfizmler ise c.865A>C/p.Asn289His, c.1114A>C/p.Asn372His, c.4258G>T/p.Asp1420Tyr ve c.5744C>T/p.Tyr1915Met polimorfizimleridir (100).

Pilato ve arkadaşları tarafından meme kanserinde polimorfik varyasyonlar ve BRCA1 ve BRCA2 de bulunan patojenik mutasyonların aile üyelerine nasıl aktarıldığını çalışmışlardır. Pilato ve arkadaşları BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları için negatif testli ailelerde meme kanserli akrabalarına ait yüksek frekansta BRCA1 geninde c.3548A>G/p.Lys1183Arg ve BRCA2 geninde ise c.1114A>C/p.Asn372His SNP'leri tespit edilmiştir (101).

Aynı hasta ve kontrol grubunu kullanarak BRCA1 G>C polimorfizmi için genotip oranlarına bakıldığında GG genotipi için %100 , GC genotipi için %0 ve CC genotipi için %0 oranları elde edilmiştir. Aynı bölge için allel frekanslarına bakıldığında



G alleli için %100 , C alleli için % 0 oranları elde edilmiştir (Tablo 4.4). Yapılan istatistiksel çalışmalar sonucu BRCA1 gen bölgesi G>C polimorfizmi için genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak diyebiliriz ki yaptığımız çalışmalar sonucunda BRCA1 geni G>C polimorfizmi için yaptığımız genotip ve allel dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ve over kanseri ile anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ayrıca çalışmamız örnek sayısı artırılarak Türk toplumundaki dağılım ve frekanslarını göstermek için planlanmış bir ön çalışma niteliğindedir. Daha kesin bilgiler edinebilmek için çalışma gruplarındaki örnek sayılarının arttırılarak çalışmanın devam ettirilebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL ve ark. Cancer incidence in fivecontinents. Lyon, IARC Scientific Publications 1992; 770-3.
2. Hinkula, M.,Pukkala, E., Kyyrönen, P. ve Kauppila, A., incidence of ovariancancer of grand multiparous women-A population- basedstudy in Finland, J. CancerCausesand Control August 2001, 12, 491-500
3. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. J CancerRes Clin Oncol127:73-79 2001.
4. Sant M, Allenima C, Santaquilani M, Knjin A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer.2009;45(6):931-91.
5. İnsidans ve epidemiyoloji
6. Krebs in Deutschland 2005/2006.Haufigkeiten undTrends. 7<sup>th</sup> edition. Robert Koch-Institut (ed.) unddieGesellschaft der epidemiologischen Krebs bregister in Deutschlande.V. (eds.) 2010, Berlin.
7. Piver M. S., Frank T.S., Epidemiology of Ovarian Cancer, ‘Diagnosisand Management of Ovarian Disorders’ (Ed.A. Altchek ve L. Deligdisch, L)’da, AcademicPress, Norton, 467-476, 2003.
8. What is ovariancancer?, [online]. [http://www. cancer.org/doctroot](http://www.cancer.org/doctroot) [28/03/2006].
9. Simpson JL, Elias S: Gynecologic Cancer. In: Simpson JL, Elias S (eds). Genetics in Obstetrics and Gynecology, 3rd Ed.,Saunders, Philadelphia, USA, 2003;211-242.
10. Taskın, L.,Dogum ve Kadın Sağlığı Hemsireligi, Genisletilmis 6. Baskı, Sistem Ofset, Ankara, 553-562, 2003.
11. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA–125 tumour associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod 1989;4:1-12
12. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı (Epidemiyoloji ve Korumu fiubeMüdürlüğü). 2005 yılı Türkiye kanser istatistikleri. 2006. <http://www.kanser.gov.tr/> Erişim Tarihi: 27.07.2010.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancerstatistics. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66

14. Beard CM, Hartmann LC, Atkinson EJ, O'Brien PC, Malkasian GD, Keeney GL, Melton LJ. The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1991. *Ann Epidemiol* 2000;10:14-23.
15. Ayhan A. Epitel yalover kanserleri. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1.baskı, Ankara: Güneş Kitapevi Tic.Ltd.Şti., 1996:14:981.
16. Vang R, Whitaker BP, Farhood AI ve ark. Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:252-9
17. Jayson GC., Kohn EC., Kitchener HC., Lederman AJ. *Ovarian Cancer*. Vol 384 October 11, 2014.
18. McLemore R.M., Miaskowski C., Aouizerat E.B., Chen L., Dodd J.M., *Epidemiologic and Genetic Factors Associated with Ovarian Cancer* 2009 ; 32(4): 281-290.
19. Rock JA., Jones HW., Te Linde RW., *Te Linde's Operative Gynecology* (10th Edition). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2008.
20. Aylin Gün Over kanserinde risk faktörlerinin belirlenmesi Hacettepe Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi 2006.
21. Edirne T., Soylu F., Güldal D., Çamlı L. Over Tümörlerinin Epidemiyolojik Özellikleri. *Türk Aile Hek.Derg* 2002; 6(1):24-28.
22. Piver M. S., Frank T.S., *Epidemiology of Ovarian Cancer, 'Diagnosis and Management of Ovarian Disorders'* (Ed.A. Altchek ve L. Deligdisch, L)'da, Academic Press, Norton, 467-476, 2003.
23. Kramer, J.L., Greene, M.H., *Epidemiology of Ovarian Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers, 'Gynecologic Cancer Controversies in Management'* (Ed. D.M. Gershenson, W.P. McGuire, M. Gore, M.A. Guim, G. Thomas)'da, USA, 327-337, 2004.
24. Altchek, A., *Prevention of Ovarian Serous Epithelial Carcinoma, 'Diagnosis and Management of Ovarian Disorders'* (Ed.A. Altchek ve L. Deligdisch, )'da, Academic Press, Northan, 467-476, 2003.
25. Banks, E., *The Epidemiology of Ovarian Cancer, 'Methods in Molecular Medicine'*, (Ed. J.M.S. Bartlett)'de, Humana Press, New Jersey, 2000.

26. Chiaffarino, F., Pelucchi C., Parazzini, F., Negri, E., Franceschi, S., Talamini, R., Conti, E., Montella, M., La Vecchia C., Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer, *J. Annals of Oncology*, 12 (3), 337-341, 2001
27. Schouten, L.J., Zeegers, M.P., Goldbohm, R.A., Van den Brandt, P.A., Alcohol and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study, *J. Cancer Causes Control*, 15 (2), 201-209, 2004.
28. Tavani, A., Gallus, S., Dal Masol, L., Franceschi, S., Montella, M., Conti, E., La Vecchio C., Coffee and alcohol intake and risk of ovarian cancer: an Italian case control study, *J. Nutrition and Cancer*, 39 (1), 29-34, 2001.
29. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133(3):401-4.
30. Singer G, Kurman RJ. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol* 2002;160(4):1223-8.
31. Seidmann JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. Kurman R (eds). *Pathology of the Female Genital Tract*, 6th edition. New York, Springer-Verlag, 2011:680-773.
32. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003;9(6):1980-1989.
33. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, Jacobson JS, Hershman D, Neugut AL. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2241-2251.
34. Sieh W, Köbel M, Longacre TA et al. Associations between hormone receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):853-62
35. Hogdall EVS, Christensen L, Hogdall CS et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in Danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. *Oncol Rep* 2007;18(5):1051-9.
36. Elektronik veritabanı: <http://omim.org> (Şubat 2014).
37. Rosen EM. *BRCA1* in the DNA damage response and at telomeres. *Front Genet* 2013; 4: 85. Lixia M, Zhijian C, Chao S, Chaojiang G, Congyi Z. Alternative Splicing of Breast Cancer Associated Gene *BRCA1* from Breast Cancer Cell Line. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 15 - 21.

38. Karami F, Mehdipour P. A Comprehensive Focus on Global Spectrum of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in BreastCancer. BioMed Research International 2013; 2013:
39. Gudmundsdottir K, Ashworth A. Theroles of *BRCA1* and *BRCA2* and associated proteins in the maintenance of genomicstability. Oncogene 2006; 25: 5864 – 5874.
40. LeiZheng, ShangLi, Boyer TG, Lee WH. Lessons learned from*BRCA1* and*BRCA2*. Oncogene 2000;19: 6159 - 6175.
41. Greenberg RA. Cancer*BRCA1*, Everything But the RING?.Science 2011; 334: 459 - 460.
42. Venkitaraman A. Cancer Susceptibility and the functions of *BRCA1* and *BRCA2*. Cell 2002; 108: 171 - 182.
43. LeiZheng, ShangLi, Boyer TG, Lee WH. Lesson slearned from*BRCA1* and *BRCA2*. Oncogene 2000;19: 6159 - 6175.
44. Wang B. *BRCA1* tumor suppressor network: focusing on itstail. Cell &Biosci 2012; 2: 6.
45. Smith TM, Lee MK, Szabo CI, Jerome N, McEuen M, Taylor M, et al. Complete genomic sequence and analysis of 117 kb of human DNA containingthe gene *BRCA1*. Genom Res 1996; 6: 1029 - 1049.
46. Murphy CG, Moynahan ME. BRCA gene structure and function in tumor suppression: a repair-centricperspective. TheCancer J 2010; 16: 39 - 47.
47. Thai TH, Du F, Tsan JT, Jin Y, Phung A, Spillman MA, et al. Mutations in the*BRCA1*-associated RING domain (BARD1) gene in primarybreast, ovarian and uterine cancers. Hum MolGenet 1998; 7: 195 – 202.
48. Durocher D, Jackson SP. DNA-PK, ATM and ATR as sensors of DNA damage: variations on a theme? CurrOpin Cell Biol. 2001;13(2):225-31.
49. Xu B, Kim St, Kastan MB. Involvement of Brca1 in S-phaseand G(2)-phase checkpoints after ionizingirr adiation. Mol Cell Biol. 2001; 21(10):3445-50
50. Pierce AJ, Stark JM, Araujo FD, et al. Double-strand breaks and tumorigenesis. Trends Cell Biol. 2001; 11(11):S52-9.
51. Clark L.S.,Rodriguez M.A., Snyder R.R., Hankins D.V.G., Boehning D. Structure-function of the tumor suppressor BRCA1 April 2012.

52. Cabadak H. Hücre Siklusu ve Kanser. ResearchGate January 2008.
53. Zheng L., Song A., Ruan Y., Chen L., Liu D., Li X., Guo H., Han J., Li Y., Tian XX., Fang W : Genetic polymorphism in AURKA, BRCA1, CCNE1 and CDK2 are associated with ovarian cancer susceptibility among Chinese Han women *37* (2013) 639-646.
54. Savanevich A., Osurek O., Lubinski J., Cybulski C., Debniak T., Narod AS., Gronwald J. : BRCA1 founder mutations compared to ovarian cancer in Belarus. *Familial Cancer* (2014) 13:445-447.
55. Jakubowska A., Gronwald J., Menkiszak J., Gorski B., Huzarski T., Byrski T., Toloczko-Grabarek A., Gilbert M., Edler L., Zapatka M., Eils R., Lubinski J., Scott RJ., Hamann U : BRCA1-associated breast and ovarian cancer risks in Poland: no association with commonly studied polymorphism. (2010) 119:201-211.
56. Bergtrom, A., Pisani, P, Tenel, V., Overweight as an avoid-able cause of cancer in Europe, *nt J Cancer*, 91, 421-430, 2001.
57. Yen, M., Yen, L. B., Bai, C. ve Lin, S. R., Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case control study in a low-incidence population, *J. Gynecologic Oncology*, 89, 318-324, 2003.
58. Yetimalar H., Köksal AA., Çiftçi M., Çukurova K., İnceoğlu M., Keklik A., Over kanserlerinin epidemiyolojik faktörler açısından incelenmesi. *Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği Eylül 2007*, Cilt 10, Sayı 3, Sayfa 72-82.
59. Brinton, L. A., Lamb, E. J., Moghissi, K. S., Scoccia, B., Althuis, M. D, Mabie, J. E., Westhoff, C. L, Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs, *J. Obstetrics and Gynecology*, 103 (6), 1194-1203, 2004.
60. Riman, T., Dickman, W. P., Nilsson, S., Correia, N., Nordlinder, H., Magnusson, M. C. ve Persson, R. ., Risk Factors for Epithelial Borderline Ovarian Tumors: Results of a Swedish Case-Control Study, *J. Gynecologic Oncology*, 83, 575-585, 2001.
61. Titus-Ernstoff, L., Perez, K., Cramer, D. W., Harlow, B. L., Baron, J. A., Greenberg, E. R., Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk, *J. British Journal of Cancer*, 84 (5), 714-721, 2001.

62. Greggi S, Genuardi M, Benedetti-Panici P, Cento R, Scambia G, Neri G, Mancuso S. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. *GynecolOncol* ;39:300-30 1990.
63. Ness, B. R.,Grisso, A. J., Klapper, J., Schlesselman, J. J., Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use charecteristics of oral contraceptive, *American Journal of Epidemiology*, 152, 233-241, 2000.
64. Schouten, J. L.,Goldbohm, A. R. ve Brandt, V. A., Height, Weight, Change, and Ovarian Cancer Risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer, *American Journal of Epidemiology*, 157, 424-431, 2003.
65. Webb, P. M Gren, A.,Purdie, D., Bain, C., Siskind, V., Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer (Australia), *J. Cancer Causes and Control*, 12 (8) 713-719, 2006.
66. Webb, P. M.,Purdie, D. M., Bain, C. J., Gren, A. C. Alcohol, wine, and risk of epithelial ovarian cancer, *J. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 13 (4), 592-599, 2004.
67. Anderson, P. J.,Ross, A. J., Folsom, R. A., AnthropometricVariables, Physical Activity, and incidence of Ovarian Cancer, *J. American Cancer Society*, 20, 15151518, 2004.
68. Pike, M. C.,Perace, C. L., Peters R., Cozen, W., Wan, P., Wu, A. H., Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study, *J. Fertility and Strerility*, 82 (1), 186-195, 2004.
69. Tommasi S.,Crapolicchio A., Lacalamita R., Bruno M., Monaco A., Petroni S., Schittulli F., Longo S., Digennaro M., Calistri D., Mangia A., Paradiso A :BRCA1 mutations and polymorphisms in a hospital-based consecutiveseries of breast cancer patients from Apulia,Italy. *Mutation Research* 578 (2005) 395-405.
70. G. Cipollini, S. Tommasi, A. Paradiso, P. Aretini, F. Bonatti, I. Brunetti, M. Bruno, G. Lombardi, F. Schittulli, E. Sensi, M. Tancredi, G. Bevilacqua, M.A.Caligo, Genetical terations in hereditary breast cancer, *Ann. Oncol. (Suppl. 1)* (2004) i7-i13.
71. L. Stuppia, P. DiFulvio, G. Aceto, S. Pintor, S. Veschi, V. Gatta, A. Colosimo, E. Cianchetti, A. Cama, R. Mariani- Costantini, P. Battista, G.

- Palka, BRCA1 and BRCA2 mutations in breast/ovarian cancer patients from central Italy, *Hum. Mutat.* 22 (2003) 178–179.
72. Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Sadlecki P, Gotowska M, Walentowicz P, Krintus M, Mankowska-Cyl A and Sypniewska G: 25(OH)D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. *Clin Biochem* 45: 1568-1572, 2012.
  73. Mostowka A., Sadjak S., Pawlik P., Lianeri M., Jagodzinski PP : Polymorphic variants in the vitamin D pathway genes and the risk of ovarian cancer among non-carriers of BRCA1/BRCA2 mutations. *Oncology Letters* 11:1181-1188, 2016.
  74. Qin X, Lu Y, Qin A, Chen Z, Peng Q, Deng Y, Xie L, Wang J, Li R, Zeng J, et al: Vitamin D receptor BsmI polymorphism and ovarian cancer risk: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 23: 1178-1183, 2013.
  75. Clendenen TV, Arslan AA, Koenig KL, Enquist K, Wirgin I, Agren A, Lukanova A, Sjodin H, Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, et al: Vitamin D receptor polymorphisms and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett* 260: 209-215, 2008.
  76. Tworoger SS, Gates MA, Lee IM, Buring JE, Titus-Ernstoff L, Cramer D and Hankinson SE: Polymorphisms in the vitamin D receptor and risk of ovarian cancer in four studies. *Cancer Res* 69: 1885-1891, 2009.
  77. Song GG and Lee YH: Vitamin D receptor FokI, BsmI, ApaI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to ovarian cancer: A meta-analysis. *Immunol Invest* 42: 661-672, 2013.
  78. Zhang Y, Tong SC, Guan LH, Na F, Zhao W and Wei L: Meta-analysis of the relation between vitamin D receptor gene BsmI polymorphism and susceptibility to ovarian cancer. *Tumour Biol* 34: 3317-3321, 2013.
  79. Tihomirova L., Vaivade I., Fokina O., Peculis R., Mandrika I., Sinicka O., Stengrevics A., Krilova A., Keire G., Petrevics J., Eglitis J., Timofejevs M., Leja M : BRCA1 gene-related hereditary susceptibility to breast and ovarian cancer in Latvia. *Advances in Medical Sciences* 59 (2014) 114-119
  80. Balmana J., Diez O., Rubio IT., Cardoso F. BRCA in breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology* 22 (Supplement 6): vi31-vi34, 2011.



81. Krylova YN.,Lobeiko OS., Sokolenko AP., Iyevleva AG., Rozanov EM., Mitiushkina NV.,Gergova MM., Porhanova TV., Urmancheyeva AF., Maximov SY., Togo AV., Imyanitov EN. : BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2006; 4(4)pp. 193-196.
82. Gorski B.,Meenkiszak J., Gronwald J., Lubinski J., Narod SA.: A protein truncating BRCA1 allele with a low penetrance of breastcancer. July27,2016
83. Tikhomirova L.,Sinicka O., Smite D., Eglitis J., Hodgson SV.,Stengrevics A.: High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Familial Cancer* (2005) 4; 77-84.
84. Gardovskis A.,Irmejs A.,Miklasevics E., Borosenko V.,Bitina M., Gorkusa IM., Vanags A., Kurzawski G.,Suchy J.,Gorski B., Gordovski J.: Clinical, Molecularand Geographical Features of Hereditary Breast / OvarianCancer in Latvia. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2005; 3(2)pp. 71-76
85. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69
86. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumors of theBreastand Female Genital Organs. In: World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC, 113-145, 2003.
87. Feeley KM, Wells M. Precursor Lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology*, 38(2): 87- 95, 2001.
88. İtilli Ö. , Hastanemiz Meme Polikliniğine Başvuran Kadınların Kendi Kendine Meme Muayenesi Uygulama Davranışları ve Mamografi, Meme Ultrasonografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
89. Sezgin E., PCR-RFLP Yöntemi İle Meme Kanseri Olgularına Ait Parafin Blok Doku Kesitlerinde HER-2/neu Gen Polimorfizminin Belirlenmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2009.
90. Cannazik Y., Meme Kanseri Olgularında BRCA1 Geni MetilasyonPaterninin MS-HRM Yöntemi İle İncelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 2012.

91. Quinn G. P., Vadaparampil S. T., Tollin S., Miree C. A., Murphy D., Bower B., Silva C., BRCA carriers' thoughts on risk management in relation to preimplantation genetic diagnosis and child bearing: when too many choices are just as difficult as none, *Fertility and Sterility*, 2010, 94(6), 2473-2475.
92. Seyhan M. F., Detoksifikasyon Enzimlerinden NAT2 Ve CYP1A2 Gen Polimorfizmlerinin Meme Kanseri İle İlişkisinin İncelenmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2011.
93. Gür dedeoğlu B., Analysis of Differentially Expressed Genes In Breast Cancer: BRCA1-Induced Gene Expression Profiles and Meta analysis Gene Signature, The Department Of Molecular Biology And Genetics And The Institute Of Engineering And Science Of Bilkent University In Partial Fulfillment Of The Requirements For The Degree Of Doctor Of Philosophy, Ankara, 2009.
94. Stadler Z. K., Salo-Mullen E., Patil S. M., Pietanza M. C., Vijai J., Saloustros E., Hansen N. A. L., Kauff N. D., Kurtz R. C., Kelsen D. P., Offit K., Robson M. E., Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Ashkenazi Jewish Families With Breast and Pancreatic Cancer, *Cancer*, 2012, 15, 493-499.
95. Meindl A., Ditsch N., Kast K., Rhiem K., Schmutzler R. K., Hereditary Breast and Ovarian Cancer, *Medicine*, 2011, 108(19): 323-330.
96. Kurman JR., Ellenson HL., Ronnett BM. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (Sixth Edition)*.
97. Cherbal F., Salhi N., Bakour R., Adane S., Boualga K., Mailet P. BRCA1 and BRCA2 unclassified variants and missense polymorphisms in Algeria breast/ovarian cancer families. *Disease Markers* 32 (2012) 343-353.
98. M. Konecny, M. Milly, K. Zavodna et al., Comprehensive genetic characterization of hereditary breast/ovarian cancer families from Slovakia, *Breast Cancer Res Treat* 126(1) (2011), 119-130.
99. A.M. Dunning, M. Chiano, N.R. Smith et al., Common BRCA1 variants and susceptibility to breast and ovarian cancer in the general population, *Hum Mol Genet* 6 (1997), 285-289.

100. S.L. Dombernowsky, M. Weischer, J.J. Freiberg et al., Missense polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of breast and ovarian cancer, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(8) (2009), 2339-2341
101. B. Pilato, M. Martinucci, K. Danza et al., Mutations and polymorphic BRCA variants transmission in breast cancer familial members, *Breast Cancer Res Treat* (2010) DOI 10.1007/s10549-010-0861-8.
102. Auranen A., Song H., Waterfall C., DiCioccio AD., KuschelB., Kjaer SK., Hogdall E., Stratton J., Whittemore AS., Easton DF., Ponder BAJ., Novik KL., Dunning AM., Gayther S., Pharoah PDP. Polymorphisms in DNA repair genes and epithelial ovarian cancer. *Int.J.Cancer*:117, 611-618 (2005).

## HAM VERİLER

## Grup \* BRCA1\_RS55770810\_Genotip

Crosstab

			BRCA1_RS55770810_Genotip		Total
			CC	CG	
grup	hasta	Count	44	1	45
		% within grup	97,8%	2,2%	100,0%
		% within BRCA1_RS55770810_G enotip	47,8%	100,0%	48,4%
		% of Total	47,3%	1,1%	48,4%
	kontrol	Count	48	0	48
		% within grup	100,0%	0,0%	100,0%
		% within BRCA1_RS55770810_G enotip	52,2%	0,0%	51,6%
		% of Total	51,6%	0,0%	51,6%
Total	Count	92	1	93	
	% within grup	98,9%	1,1%	100,0%	
	% within BRCA1_RS55770810_G enotip	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	98,9%	1,1%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,078 <sup>a</sup>	1	,298		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,001	1	,974		
Likelihood Ratio	1,463	1	,226		
Fisher's Exact Test				,484	,484
Linear-by-Linear Association	1,067	1	,302		
N of Valid Cases	93				

a. 2 cells (.50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,48.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error <sup>a</sup>	Approximate T <sup>b</sup>	Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	-,108	,054	-,1,033	,304 <sup>c</sup>
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,108	,054	-,1,033	,304 <sup>c</sup>
N of Valid Cases		93			

a. Not assuming the null hypothesis.

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

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort BRCA1_RS55770810_G enotip = CC	,978	,936	1,022
N of Valid Cases	93		

## Grup \* Allel\_C\_WT

**Crosstab**

			Allel_C_WT	
			var	Total
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_C_WT	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
	kontrol	Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_C_WT	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total		Count	93	93
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_C_WT	100,0%	100,0%
		% of Total	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Allel\_C\_WT is a constant.

### Symmetric Measures

	Value
Interval by Interval Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Allel\_C\_WT is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because Allel\_C\_WT is a constant.

## Grup \* Allel\_G\_MUT

Crosstab

			Allel_G_MUT		Total
			var	yok	
grup	hasta	Count	1	44	45
		% within grup	2,2%	97,8%	100,0%
		% within Allel_G_MUT	100,0%	47,8%	48,4%
		% of Total	1,1%	47,3%	48,4%
	kontrol	Count	0	48	48
		% within grup	0,0%	100,0%	100,0%
		% within Allel_G_MUT	0,0%	52,2%	51,6%
		% of Total	0,0%	51,6%	51,6%
Total	Count	1	92	93	
	% within grup	1,1%	98,9%	100,0%	
	% within Allel_G_MUT	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	1,1%	98,9%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,078 <sup>a</sup>	1	,299		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,001	1	,974		
Likelihood Ratio	1,463	1	,226		
Fisher's Exact Test				,484	,484
Linear-by-Linear Association	1,067	1	,302		
N of Valid Cases	93				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,48.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error <sup>a</sup>	Approximate T <sup>b</sup>	Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,108	,054	1,033	,304 <sup>c</sup>
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,108	,054	1,033	,304 <sup>c</sup>
N of Valid Cases		93			

a. Not assuming the null hypothesis.

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

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Allel_G_MUT = yok	,978	,936	1,022
N of Valid Cases	93		

## Grup \* Allel\_CC\_MUT

**Crosstab**

			Genotip_CC		Total
			var	yok	
grup	hasta	Count	44	1	45
		% within grup	97,8%	2,2%	100,0%
		% within Genotip_CC	47,8%	100,0%	48,4%
		% of Total	47,3%	1,1%	48,4%
	kontrol	Count	48	0	48
		% within grup	100,0%	0,0%	100,0%
		% within Genotip_CC	52,2%	0,0%	51,6%
		% of Total	51,6%	0,0%	51,6%
Total	Count	92	1	93	
	% within grup	98,9%	1,1%	100,0%	
	% within Genotip_CC	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	98,9%	1,1%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,078 <sup>a</sup>	1	,299		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,001	1	,974		
Likelihood Ratio	1,463	1	,226		
Fisher's Exact Test				,484	,484
Linear-by-Linear Association	1,067	1	,302		
N of Valid Cases	93				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,48.

b. Computed only for a 2x2 table

**Symmetric Measures**

		Value	Asymptotic Standardized Error <sup>a</sup>	Approximate T <sup>b</sup>	Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	-,108	,054	-1,033	,304 <sup>c</sup>
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	-,108	,054	-1,033	,304 <sup>c</sup>
N of Valid Cases		93			

a. Not assuming the null hypothesis.

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

c. Based on normal approximation.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Genotip_CC = var	,978	,936	1,022
N of Valid Cases	93		

## Grup \* Genotip\_CG

Crosstab

			Genotip_CG		Total
			var	yok	
grup	hasta	Count	1	44	45
		% within grup	2,2%	97,8%	100,0%
		% within Genotip_CG	100,0%	47,8%	48,4%
		% of Total	1,1%	47,3%	48,4%
kontrol		Count	0	48	48
		% within grup	0,0%	100,0%	100,0%
		% within Genotip_CG	0,0%	52,2%	51,6%
		% of Total	0,0%	51,6%	51,6%
Total		Count	1	92	93
		% within grup	1,1%	98,9%	100,0%
		% within Genotip_CG	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	1,1%	98,9%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,078 <sup>a</sup>	1	,299		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,001	1	,974		
Likelihood Ratio	1,463	1	,226		
Fisher's Exact Test				,484	,484
Linear-by-Linear Association	1,067	1	,302		
N of Valid Cases	93				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,48.

b. Computed only for a 2x2 table

Symmetric Measures

		Value	Asymptotic Standardized Error <sup>a</sup>	Approximate T <sup>b</sup>	Approximate Significance
Interval by Interval	Pearson's R	,108	,054	1,033	,304 <sup>c</sup>
Ordinal by Ordinal	Spearman Correlation	,108	,054	1,033	,304 <sup>c</sup>
N of Valid Cases		93			

a. Not assuming the null hypothesis.

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

c. Based on normal approximation.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Genotip_CG = yok	,978	,936	1,022
N of Valid Cases		93	



## Grup \* Genotip\_GG

### Crosstab

			Genotip_GG	
			yok	Total
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_GG	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
	kontrol	Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_GG	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total	Count	93	93	
	% within grup	100,0%	100,0%	
	% within Genotip_GG	100,0%	100,0%	
	% of Total	100,0%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Genotip\_GG is a constant.

### Symmetric Measures

		Value
Interval by Interval	Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases		93

a. No statistics are computed because Genotip\_GG is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because Genotip\_GG is a constant.

## Grup \* BRCA1\_RS28897696\_genotip

**Crosstab**

			BRCA1_RS28897696_genotip	Total
			GG	
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within BRCA1_RS28897696_genotip	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
kontrol		Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within BRCA1_RS28897696_genotip	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total		Count	93	93
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within BRCA1_RS28897696_genotip	100,0%	100,0%
		% of Total	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because BRCA1\_RS28897696\_genotip is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because BRCA1\_RS28897696\_genotip is a constant.

### Symmetric Measures

	Value
Interval by Interval Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because BRCA1\_RS28897696\_genotip is a constant.

## Grup \* Allel\_G\_Wt\_2

Crosstab

			Allel_G_Wt_2	Total
			var	
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_G_Wt_2	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
	kontrol	Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_G_Wt_2	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total		Count	93	93
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_G_Wt_2	100,0%	100,0%
		% of Total	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Allel\_G\_Wt\_2 is a constant.

### Symmetric Measures

	Value
Interval by Interval Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Allel\_G\_Wt\_2 is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because Allel\_G\_Wt\_2 is a constant.

## Grup \* Allel\_C\_Mut\_2

Crosstab

			Allel_C_Mut_2	
			yok	Total
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_C_Mut_2	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
	kontrol	Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Allel_C_Mut_2	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total	Count		93	93
	% within grup		100,0%	100,0%
	% within Allel_C_Mut_2		100,0%	100,0%
	% of Total		100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Allel\_C\_Mut\_2 is a constant.

### Symmetric Measures

	Value
Interval by Interval Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Allel\_C\_Mut\_2 is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because Allel\_C\_Mut\_2 is a constant.

## Grup \* Genotip\_CC\_2

Crosstab

			Genotip_CC_2	
			yok	Total
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_CC_2	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
	kontrol	Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_CC_2	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total		Count	93	93
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_CC_2	100,0%	100,0%
		% of Total	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Genotip\_CC\_2 is a constant.

### Symmetric Measures

	Value
Interval by Interval Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Genotip\_CC\_2 is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because Genotip\_CC\_2 is a constant.

## Grup \* Genotip\_CG\_2

Crosstab

			Genotip_CG_2	Total
			yok	
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_CG_2	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
	kontrol	Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_CG_2	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total	Count	93	93	
	% within grup	100,0%	100,0%	
	% within Genotip_CG_2	100,0%	100,0%	
	% of Total	100,0%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Genotip\_CG\_2 is a constant.

### Symmetric Measures

		Value
Interval by Interval	Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases		93

a. No statistics are computed because Genotip\_CG\_2 is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because Genotip\_CG\_2 is a constant.

## Grup \* Genotip\_GG\_2

### Crosstab

			Genotip_GG_2	
			var	Total
grup	hasta	Count	45	45
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_GG_2	48,4%	48,4%
		% of Total	48,4%	48,4%
	kontrol	Count	48	48
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_GG_2	51,6%	51,6%
		% of Total	51,6%	51,6%
Total		Count	93	93
		% within grup	100,0%	100,0%
		% within Genotip_GG_2	100,0%	100,0%
		% of Total	100,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases	93

a. No statistics are computed because Genotip\_GG\_2 is a constant.

### Symmetric Measures

		Value
Interval by Interval	Pearson's R	. <sup>a</sup>
N of Valid Cases		93

a. No statistics are computed because Genotip\_GG\_2 is a constant.

### Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (hasta / kontrol)	. <sup>a</sup>

a. No statistics are computed because Genotip\_GG\_2 is a constant.

## FORMLAR

 <p>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ</p>	<h2>Olgu Rapor Formu</h2>
--	---------------------------

**ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ****Deney Grupları için;**

- Gönüllü olma
- Over kanseri tanısı konmuş olmak
- 18-65 yaş aralığında olma
- Over kanseri haricinde bir hastalığa sahip olmama
- Kadın olma

**ÇALIŞMAYA /ARAŞTIRMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ****Kontrol Grubu için;**

- Gönüllü olma
- Sağlıklı olma (Over kanser tanısı almamış olmak)
- 18-65 yaş aralığında olma
- Kadın olma



 <b>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ</b>	<b>KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU</b>
---	---

**Araştırmanın Açık Adı: Over Kanseri ve BRCA1 Gen Polimorfizimleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi**

**Araştırmanın Özeti:** Over kanseri halk arasında yumurtalık kanseri olarak da bilinmektedir. Yumurtalıklar yumurta üretiminin yanı sıra östrojen ve progesteron hormonu da salgılamaktadır. Over kanseri tüm jinekolojik kanserler içerisinde ölüm oranı en yüksektir kanser türüdür. Bunun sebebi ise genellikle menapoz sonrasında görülmesi ve geç teşhis konulmasından dolayıdır. Over kanserine tam olarak neyin sebep olduğu bilinmemekle beraber bazı faktörlerin bu kanseri tetiklediği bilinmektedir. İlerleyen yaş, obezite, doğum yapmamış olma, genetik faktörler, çevresel faktörler ve hormonal faktörler bunlardan bazılarıdır.

BRCA1 17.kromozom üzerinde bulunan tümör baskılayıcı gen ailesinin bir üyesidir. Kodladığı protein aracılığıyla DNA' da radyasyon veya diğer etmenler sonucu oluşan kırılma ve bozulmaları tamir eden gendir. Bu genler mutasyona uğradığı zaman kodladıkları protein yapısı bozulduğundan tümör baskılayıcı özelliğini kaybeder ve kanser oluşumuna zemin hazırlar.BRCA1 mutasyonları başta over olmak üzere meme kanseri, rahim kanseri, pankreas ve kalın bağırsak kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada over kanserli hastalarda BRCA1 genotiplemesi yaparak bu gendeki polimorfizmle aralarındaki ilişkiyi incelemeyi hedeflenmiştir. Çalışmamızı ABI7500 FAST REALTIME PCR cihazı kullanılarak GZ-PZR'de hasta ve kontrol grubu arasında alelik karşılaştırma yöntemiyle yapılacaktır.

İş bu anlaşma ile, biyolojik ( 5ml'lik EDTA'lı tüpe alınmış periferik kan ) materyali gönderen araştırmacı ve kurum **Over Kanseri ve BRCA1 Gen Polimorfizimleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi** isimli araştırmada kullanılmak üzere gönderilecek 5ml miktarda ve araştırma amaçla kullanılacak biyolojik materyali **26 Ağustos** yerleşkesi **Yeditepe Üniversitesi Kayışdağı/İstanbul** adresindeki **Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalındaki** adresindeki **Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalındaki** 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.

 <b>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ</b>	<b>KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU</b>
---	---

- 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 yürütmesinde 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 Hastalıkları ve Doğum
Kurumu:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi
Adresi:	Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Devlet Yolu Ankara Cad. 102/104
Telefon:	(216) 578 42 00
Faks:	
E-posta:	<a href="mailto:ruksetattar@yeditepe.edu.tr">ruksetattar@yeditepe.edu.tr</a> / <a href="mailto:ruksetattar@hotmail.com">ruksetattar@hotmail.com</a>

#### BİYOLOJİK MATERYALİ ALAN ALICI BİLGİSİ

Adı Soyadı ve Unvanı:	Selda Türkmen
Uzmanlık Alanı:	
Kurumu:	Yeditepe Üniversite Moleküler Tıp ABD
Adresi:	Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp ABD İnönü Mah. Kayışdağı Cad. 26 Ağustos Yerleşimi 34755 Ataşehir - İstanbul
Telefon:	0545 604 76 48
Faks:	
E-posta:	<a href="mailto:selda_trkmn@hotmail.com">selda_trkmn@hotmail.com</a>

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

 <b>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ</b>	<b>KLİNİK ARAŞTIRMALARDA KULLANILACAK BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU</b>
---	---

	Gönderen Araştırmacı	Gönderen Destekleyici Firma Yetkilisi veya Yasal Temsilcisi	Klinik Şefi / Ana Bilim Dalı Başkanı	Kurum Amiri / Rektör veya Yetkilendirdiği Makam	Alıcı Kurum Yetkilisi
Eİ 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.

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

<b>Hastanın veya yerine onam verecek kişinin okuma, anlama, konuşma, dil sorunu mevcut mu?</b> Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Cevabınız <b>EVET</b> ise Hasta İlişkileri Sorumlusu ile iletişim kurunuz.	<b>Tercüman gerektiyse;</b> 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.

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

**TANIMLAMA**

**Araştırmanın Adı / Protokol numarası**

*Over Kanseri ve BRCA1 Gen Polimorfizimleri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi*

**Araştırma Konusu**

*Over Kanseri ve BRCA1 Gen Polimorfizimlerinin İlişisini belirlemek*

**Araştırmaya Katılımcı Sayısı**

200

**Bu araştırmanın**

**Amacı**

BRCA1 gen polimorfiziminin over kanserli hastalarda genotiplenmesi yapılarak aralarında bir ilişki olup olmadığına bakmak.

**Süresi**

1 yıl ( 12 ay )

**İzlenecek Yöntem / Yöntemler** Over kanserli hastalardan oluşan deney grubu ve sağlıklı kontrol grubunda İprep Dna izolasyon robotu kullanılarak Dna izolasyonu ve ABI 7500 Fast- Real Time PCR ve TaqMan Assay kullanılarak genotipleme yapılması.

**Araştırma Sonunda Beklenen Fayda :** BRCA1 gen polimorfizminin genotiplenmesi ve alel frekanslarına bakılarak over kanserinin oluşumunda nasıl bir etkisinin olduğunu araştırmak .

**Alternatif Tedavi Veya Girişimler**

**Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek;**

<b>Riskleri</b>	<b>Rahatsızlıklar</b>
a)	a)
b)	b)
c)	c)
d)	d)

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

e)	e)
f)	f)
g)	g)

**Risk / rahatsızlık durumlarında yapılması gerekenler**

---

**Aşağıdaki özel durumlara ait katılımcı var mı?**

	EVET*	HAYIR
<b>Çocuk</b>		<b>x</b>
<b>Mahkum</b>		<b>x</b>
<b>Gebe</b>		<b>x</b>
<b>Mental yetersizlik</b>		<b>x</b>
<b>Sosyoekonomik eğitim olarak yetersiz</b>		<b>X</b>

\*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 taşımıyor 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.

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

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

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

Gerekirse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

**24 Saat ulaşılabilir iletişim bilgileri**

**SELDA TÜRKMEN**

**0545 604 76 48**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu asgari olarak yukarıda belirtilen başlıkları içermelidir.

**ETİK KURUL KARARI****YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
HASTANESİ**

**Sayı :** 37068608-6100-15-1115  
**Konu:** Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başvurusu hk.

12/11/2015

İlgili Makama (Sayın Selda Türkmen)

Yeditepe Üniversitesi, Moleküler Tıp AD' da görevli, Prof.Dr.Turgay İsbir'in sorumlu olduğu "**Over Kanseri ve BRCA1 gen polimorfizimleri arasında ki ilişkinin belirlenmesi**" isimli araştırma projesine ait Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KA EK) Başvuru Dosyası (1101 Kayıt Numaralı KA EK Başvuru Dosyası), Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.11.2015 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: 532).

Bilginizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof. Dr. Turgay ÇELİK

Yeditepe Üniversitesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Selda	<b>Soyadı</b>	Türkmen
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	22.03.1991
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	10475198072
<b>Email</b>	selda_trkmn@hotmail.com	<b>Tel</b>	05456047648

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	Yeditepe Üniversitesi	2016
<b>Lisans</b>	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2013
<b>Lise</b>	Süleyman Demirel Lisesi	2009

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Öğretmen	Uğur Dershaneşi	2014-2015
2.			-
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
<b>LES Puanı</b>	61,547	60,36774	59,71766
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	İyi

### Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

1. YENCİLEK F. YILMAZ SG. YILDIRIM A. GORMUS U. ALTINKILIC EM. DALAN AB. BASTUG Y. TURKMEN S. TURKAN S and ISBIR T : Apolipoprotein E genotypes in patients with prostate cancer anticancer research 36:707-712 (2016).

2. YILMAZ SG. KUNT AT. FINDIK O.ISBIR S. TURKMEN S.DALAN AB. KAYA S. ISBIR T : Association of MnSOD gene polymorphism and SOD activity and the risk of coronary artery disease in patients with non-diabetic metabolic syndrome. 2016

3. A.T.Kunt, O.Findik, S.G.Yilmaz, A.T. Eruyar, H.Parlar, O.Baris, C.Balci, E.M.Altinkilic, S.Turkmen, H.Ayhan, S.Isbir, T.Isbir : An antiplatelet Agent, Cilostazol, Attenuates myocardial damage induced by abdominal aorta ischemia/reperfusion in a rat model. EMLTD Abstracts / Thrombosis Research141S1 (2016) S1-S92

4. O.Findik, A.T. Eruyar, A.T.Kunt, S.G.Yilmaz, S.Isbir, H.Parlar, O.Baris, C.Balci, E.M.Altinkilic, S.Turkmen, H.Kilili, T.Isbir : Antithrombotic agents, rivaroxaban and cilostazol, prevent lung and renal injury following abdominal aorta ischemia/reperfusion in a rat model. EMLTD Abstracts / Thrombosis Research141S1 (2016) S1-S92

5. F.YENCİLEK, A.YILDIRIM, S.G.YILMAZ, E.M.ALTINKILIC, S.TURKMEN,O.COSGUN, A.B.DALAN, Y.BASTUG, T.ISBIR : Prostat kanserinde kaspaz 9 polimorfizminin etkilerinin araştırılması. 18-22 Kasım 2015, Antalya

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**