



**TC  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
MULTİDİSİPLİNER MOLEKÜLER TIP  
ANABİLİMDALI  
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

**(YÜKSEK LİSANS)**

**SOLID TÜMÖRLÜ KANSER HASTALARINDA C-C  
MOTİF KEMOKİN AİLESİNDEN MONOSİT  
KEMOTAKTİK PROTEİN-1 (MCP-1) VE KEMOKİN  
RESEPTÖR-2 (CCR2) VARYANTLARININ  
ARAŞTIRILMASI**

**GÜLCE SARI**

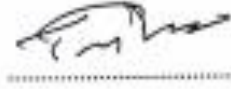
**DANIŞMAN  
PROF.DR.TURGAY İSBİR**

**İSTANBUL-2014**

Yüksek Lisans (Master) öğrencisi Gülce SARI'nın çalışması jürimiz tarafından Moleküler Tıp Anabilim Dalı Master tezi olarak uygun görülmüştür.

### İMZA

Başkan : Prof. Dr. Turgay İSBİR (Danışman)  
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



.....

Üye : Prof. Dr. İnci ÖZDEN  
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



.....

Üye : Prof. Dr. İlhan YAYLIM  
Üniversite : İstanbul Üniversitesi

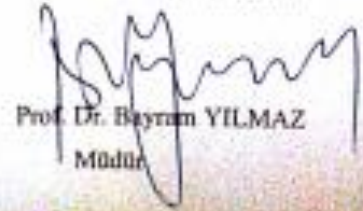


.....

### ONAY

karıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...30.08.2014  
'lı kararı ile onaylanmıştır.

tarif ve 30.122.-1..



Prof. Dr. Bayram YILMAZ  
Müdür

## **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.

Gülce SARI

# İTHAF

*Çok Kıymetli Ailem İdiriz, Yurdanur, Emre Sarı'ya ve Saygıdeğer Büyüğüm Prof.Dr.  
Turgay İsbir'e ithaf ediyorum*



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, saygıdeğer hocam ve danışmanım Yeditepe Üniversitesi Multidisipliner Moleküler Tıp programı kurucusu ve sorumlusu Prof.Dr. Turgay İSBİR'e,

Tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli hasta ve kontrol grubunun sağlanmasında büyük yardımları dokunan Trakya Üniversitesi Balkan Onkoloji Hastanesi Medikal Onkoloji ABD Başkanı Doç. Dr. İrfan Çiçin'e,

Tez verilerimin değerlendirilmesinde ve analiz edilmesinde büyük yardımları dokunan İstanbul Üniversitesi Moleküler Tıp ABD Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım'a,

Tez çalışmam boyunca desteklerini ve deneyimlerini esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Ayrıca bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan tüm kanser hastaları ve ailelerine,

Son olarak da tüm yaşamım boyunca beni hep destekleyen, emeklerini esirgemeyen, çok kıymetli ailem ve sevgili Mahir Kaplan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN.....	İİİ
İTHAF .....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	İX
ÖZET .....	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR.....	41
HAM VERİLER.....	53
FORMLAR.....	74
ETİK KURUL KARARI.....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	81

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo-2.1.1:</b> Solid Tümör Örnekleri ve Tipleri.....	2
<b>Tablo-2.1.3.1:</b> Akciğer Kanseri Patoloji Tiplerinin Yaygınlığı.....	7
<b>Tablo-2.1:</b> Kemokinler, hedef hücreleri ve biyolojik aktiviteleri.....	17
<b>Tablo-3.3.1:</b> CCR2 <i>V64I</i> tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için dizayn edilen ileri ve geri primerler.....	19
<b>Tablo-3.3.2:</b> CCR2 <i>V64I</i> tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için uygulanan PZR içeriği.....	19
<b>Tablo-3.3.3:</b> Optimize edilmiş PZR termal döngü koşulları.....	20
<b>Tablo-3.3.4:</b> BsaB1 enzimi ile ampliconların kesimi için hazırlanan reaksiyon bileşenleri	21
<b>Tablo-3.4.1:</b> MCP-1 <i>A2518G</i> tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için dizayn edilen ileri ve geri primerler.....	22
<b>Tablo-3.4.2:</b> MCP-1 <i>A2518G</i> tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için uygulanan PZR içeriği.....	22
<b>Tablo-3.4.3:</b> Optimize edilmiş PZR termal döngü koşulları.....	23
<b>Tablo-3.4.4:</b> PvuII enzimi ile ampliconların kesimi için hazırlanan reaksiyon bileşenleri	24
<b>Tablo 4.2.1:</b> Akciğer kanserli hastalarda CCR2 <i>V64I</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	28
<b>Tablo 4.2.2:</b> Akciğer kanserli hastalarda MCP-1 <i>A2518G</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	29
<b>Tablo 4.2.3:</b> Kolorektal kanserli hastalarda CCR2 <i>V64I</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	29
<b>Tablo 4.2.4:</b> Kolorektal kanserli hastalarda MCP-1 <i>A2518G</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	30
<b>Tablo 4.2.5:</b> Meme kanserli hastalarda CCR2 <i>V64I</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	31
<b>Tablo 4.2.7:</b> Over kanserli hastalarda CCR2 <i>V64I</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	32
<b>Tablo 4.2.8:</b> Over kanserli hastalarda MCP-1 <i>A2518G</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	32
<b>Tablo 4.2.9:</b> Tiroit kanserli hastalarda CCR2 <i>V64I</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	33
<b>Tablo 4.2.10:</b> Tiroit kanserli hastalarda MCP-1 <i>A2518G</i> gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları.....	34

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil-2.1.1.1:</b> Memenin Yapısı.....	4
<b>Şekil-2.1.2.1:</b> Desmoplastik stromada komplike glandüler yapılar gözlenen kısmen farklılaşmış adenokarsinom.....	6
<b>Şekil-2.1.4.1:</b> Foliküler Adenoma ve Medüler Karsinoma.....	10
<b>Şekil-2.2.1:</b> Kemokin sınıflarının şekilsel gösterimi.....	14
<b>Şekil-4.1.1.1:</b> CCR2 geni V64I tek nükleotit değişiminin tespit edilmesi için PZR ürünlerinin BsaB1 enzimi ile kemsinin ardından elde edilen jel görüntüsü örneği.....	26
<b>Şekil-4.1.2.1:</b> MCP-1 geni A2518G tek nükleotit değişiminin tespit edilmesi için PZR ürünlerinin PvuII enzimi ile kemsinin ardından elde edilen jel görüntüsü örneği.....	27



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BRCA-1	Breast Related Cancer Antigen-1
BRCA-2	Breast Related Cancer Antigen-2
BMI	Body Mass Index
ER	Estrogen Receptor
PR	Progesterone Receptor
HNPCC	Hereditary Non-PolyposisColorectal Cancer
FAP	Familial Adenomatous Polyposis
APC	Adenomatous Polyposis coli
CSF	Colony Stimulating Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
IL	İnterlökin
TLR	Toll-like Receptor
IFN	İnterferon
NK	Natural Killer
MHC	Major Histocompatibility Complex
KIR	Öldürücü hücre imminoglobulin benzeri reseptörler
ITIM	İmmünoresptör Tirozin Bazlı İnhibitör Motif
CTAP-III	Bağ Doku Aktifleyici Peptit 3
b-TG	b-Tromboglobulin
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1 (CCL2)
CCR	CC Chemokine receptor

## ÖZET

Sarı, G. Solid Tümörlü Kanser hastalarında C-C Motif Kemokin Ailesinden Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) ve Kemokin Reseptör-2 (CCR2) Varyantlarının Araştırılması. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Multidisipliner Moleküler Tıp ABD, Moleküler Tıp Programı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2014.

Tümörü oluşturan hücre gruplarına göre isimlendirilen solid tümörler, kanserlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır ve malign ile bening tümörler olarak ikiye ayrılmaktadır. Çalışmamızda ele aldığımız solid tümörler; akciğer kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri, over kanseri ve tiroit kanseridir. Çalışmamızda toplamda 28 akciğer kanseri hastası (4 kadın, 24 erkek), 34 kolorektal kanser hastası (12 kadın, 22 erkek), 23 tiroit kanseri hastası (20 kadın, 3 erkek), 27 meme kanseri hastası (25 kadın, 2 erkek) ve 30 over kanseri hastası dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılmayı kabul eden 66 sağlıklı gönüllünün 27si kadın ve geri kalan 39u erkektir.

CCR2 V64I varyantının genotipinin belirlenmesi için, tek nükleotit değişimini içeren PZR amplikonları BsaB1 enzimi ile muamele edilmiştir. MCP-1 A2518G varyantının genotiplenmesi için bu tek nükleotit değişimini içeren PZR ürünleri PvuII enzimi ile muamele edilmiştir. Enzimler yabancı tip PZR ürünlerini kesmezken değişimin olduğu PZR ürünlerini kesecek şekilde seçilmiştir. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS 20 paket programı ile yapılmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda kolorektal kanser ve akciğer kanseri ile CCR2 V64I varyantı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki gözlenmiştir ( $p < 0,0001$ ). Ayrıca, MCP-1 A2518G varyantı AG ve AA genotipleri ve meme kanseri arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmuştur (Sırasıyla AG genotipi için  $\chi^2=5,082$ ;  $p < 0,024$ , OR:2,843, %95CI: 1,129-7,160 ve AA için  $\chi^2=5,687$ ;  $p < 0,017$ , OR:0,319, %95CI: 0,122-0,833). Çalışmamız kolorektal kanserlerde, over kanserinde ve tiroit kanserinde CCR2 V64I ve MCP-1 A2518G ve ayrıca meme kanserinde MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimlerinin incelendiği ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** CC Kemokin Reseptör 2 (CCR2), Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1), Kolorektal Kanser, Akciğer Kanseri, Meme Kanseri, Over Kanser, Tiroit Kanseri

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

## ABSTRACT

Sarı, G. Investigating Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1) and Chemokine Receptor-2 (CCR2) Variants of C-C Motif Chemokine Family in Patients with Solid Tumors. Yeditepe University Health Sciences Institute, Multidisciplinary Molecular Medicine Department, Molecular Medicine Programme. Master Degree Thesis. Istanbul, 2014.

Solid tumors are named according to their cell origins and account for most of the cancer cases. Solid tumors can be grouped as malign and benign tumors. In the present study, lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, ovarian cancer and thyroid cancer cases were included to our study pool of solid tumors and 28 lung cancer (4 female and 24 male), 34 colorectal cancer (12 female and 22 male), 23 thyroid cancer (20 female and 3 male), 27 breast cancer (25 female and 2 male) and 30 ovarian cancer cases were analyzed. We analyzed 66 healthy controls (27 female and 39 male).

CCR2 V64I variants were determined via enzyme restriction with BsaB1 endonuclease enzyme and genotypes of MCP-1 A2518G variants were determined via enzyme restriction with PvuII endonuclease enzyme. Both enzymes were selected as not to restrict the wild type PCR products. Statistical analysis were performed using IBM SPSS v.20 software.

According to present study, the relation between CCR2 V64I variants and colorectal cancer and lung cancer was statistically significant ( $p < 0,0001$ ). In addition, the relation between MCP-1 A2518G AG and AA genotypes and breast cancer were also statistically significant (AG genotype  $\chi^2=5,082$ ;  $p < 0,024$ , OR:2,843, %95CI: 1,129-7,160 and AA genotype  $\chi^2=5,687$ ;  $p < 0,017$ , OR:0,319, %95CI: 0,122-0,833). Present study is the first study investigating the relation between CCR2 V64I variant, MCP-1 A2518 variant and colorectal cancer, ovarian cancer and thyroid cancer.

**Key Words:** CC Chemokine Receptor-2 (CCR2), Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1), Colorectal Cancer, Lung Cancer, Breast Cancer, Ovarian Cancer, Thyroid Cancer

Present study was supported by Yeditepe University.

## 4. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarkomlar, lenfomalar ve karsinom alt grupları olan solid tümörler, tümörlerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Benign ve malign olabilen solid tümörler köken aldıkları dokulara göre isimlendirilmektedirler [1]. Solid tümörlerden meme kanseri tüm kanser türlerinin %30 kadarını oluştururken [3-5], kolorektal kanser kadınlar ve erkeklerde görülen kanserlerin %10-15 kadarını oluşturmaktadır ve kolorektal kanserleri hastalarının %30 kadarı bu kansere bağlı olarak hayatını kaybetmektedir [20]. İnsidansı erkeklerde % 0,06 kadınlarda ise % 0,05 civarında olan akciğer kanseri de en çok görülen kanserler arasında yerini almıştır [37]. Tüm kanserlerin %2 kadarını oluşturan tiroit kanserleri ise, endüstriyel gelişimin görüldüğü bölgelerdeki insidansının artması ve ayrıca Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre genel nüfusun %19-65 kadarında ultrason ile tespit edilebilen bir ya da iki tiroit nodülünün mevcut olması nedeniyle önem kazanmıştır [52-54]. Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4 kadarını oluşturmaktadır ancak 25-29 yaş aralığındaki kadınlarda over kanseri riski 4/100 000 iken, bu oran 70 yaş sonrasında ise 55/100 000'e kadar çıkmaktadır [63]. Over kanserinin yıllık insidansı ise 17/100 000 civarındadır [64].

Kemokinler, hücrelerin enfeksiyon ve hasar alanına göç etmesini sağlayan multifonksiyonel bir sitokin ailesidir ve kemokinler fonksiyonel olarak iki ana gruba ayrılabilir. Birinci grup, genel olarak lenfosit trafiğinde, immün takipte ve antijen sunan lenfositlerin lenfatik sistemde lokalizasyonunda görev alırken [68] diğer grup kemokinler yalnızca enfeksiyon anında ya da proinflamatuvar salınım esnasında lökositlerin enfeksiyon ya da hasar alanına göç etmesini sağlamak amacıyla salınırlar [69].

Solid tümörlerde MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimi ile bu kemokininin reseptörü olan CCR2 molekülündeki V64I tek nükleotit değişiminin araştırılması amacıyla yapılan bu çalışmaya hastanemize başvuran hastalarda en çok rastlanan meme, kolon, akciğer, tiroit ve over kanserleri dahil edilmiştir. Bu amaçla çalışmaya dahil edilen hastalardaki araştırılan tek nükleotit değişim dağılımı sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak ve elde edilen veriler istatistiksel analiz yöntemleriyle incelenerek anlamlılıkları araştırılmıştır.

# 1. GENEL BİLGİLER

## 2.1. SOLİD TÜMÖRLER

Solid tümörler, dokulardaki anormal kitlelerdir ve genellikle kist ya da likit alanlar içermezler. Solid tümörler benign ya da malign olabilirler. Farklı tipteki solid tümörler, tümörü oluşturan hücrelere göre isimlendirilmektedirler (Tablo-2.1.1). Solid tümörlere örnek olarak sarkomlar, karsinomlar ve lenfomalar verilebilir [1].

**Sarkomlar:** Kas ve kemik doku gibi destek dokulardan kaynaklanan kanserlerdir.

**Karsinomlar:** Vücudu bir zar gibi saran glandüler hücreler ve epitel hücrelerden oluşan kanserlerdir.

**Lenfomalar:** Lenf nodu, dalak ve timus gibi enfeksiyona karşı savaşan hücrelerin üretildiği ve depolandığı lenfatik organlardan kaynaklanan kanserlerdir. Bu doku vücuttaki tüm organ ve dokularla bağlantılı olduğundan, bu kanser tipi çok farklı yerlerde ortaya çıkabilir [2].

SOLİD TÜMÖRLER		
Benign Tümörler		Malign Tümörler
<b>Papilloma</b>	<b>Siğiller</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Skuamöz Hücre Papilloma</li><li>• Koroid Pleksus Papilloma</li><li>• Larinjeal Papilloma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Genital Siğiller</li><li>• El Ve Ayak Tabanında Oluşan Siğiller</li><li>• Epidemodisplazi Verruci Formis</li><li>• Habis Siğiller</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Meme Kanseri</li><li>• Kolon Kanseri</li><li>• Akciğer Kanseri</li><li>• Over Kanseri</li><li>• Deri Kanseri</li><li>• Prostat Kanseri</li><li>• Karaciğer Kanseri</li><li>• Pankreas Kanseri</li><li>• Kemik Kanseri</li><li>• Beyin Kanseri</li><li>• Lenfomalar</li><li>• Baş, Boyun, vb. Kanserler</li></ul>

**Tablo-2.1.1:** Solid Tümör Örnekleri ve Tipleri

(<http://www.healthlink.mcw.edu/article/926231482.html>)

### 2.1.1. Meme Kanseri

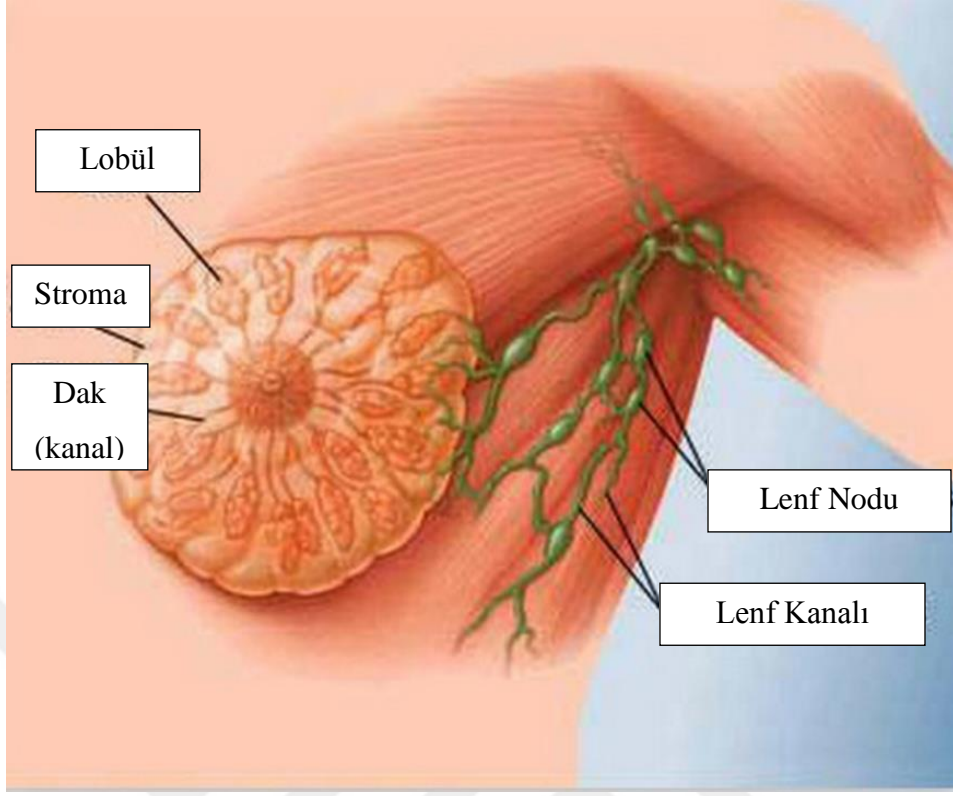
Kadınlarda en çok teşhis edilen kanser meme kanseridir ve meme kanseri kadınlar arasında görülen kanserlerin yaklaşık olarak %30'unu oluşturmaktadır; 85 yaşındaki her 9 kadından birinde meme kanseri gelişebileceği beklenmektedir [3-6]. Meme kanseri ölüm oranlarına bakıldığında genç hastalarda (35 ve altı), ileri yaştaki hastalara (75 ve üzeri) oranla ölüm oranının daha yüksek olması genç hastalarda ortaya çıkan meme kanserlerinin daha agresif olduğunu göstermektedir [7].

**Patoloji:** Meme kanseri vakalarının %95 kadarı meme epitel hücrelerinden kaynaklanan karsinomlardır. Meme kanserleri genel olarak *in situ* ve invaziv karsinomlar olarak ikiye ayrılmaktadır. İn situ karsinomlar duktal ya da lobüler epitelden kaynaklanıyor olabilir ancak başka dokulara invazyon görülmemektedir (Şekil-2.1.1.1). İn situ karsinomlarda invazyon görülmesi de aynı doku içerisinde ilerleme gözlenmektedir ve ayrıca metastaz için potansiyele sahiplerdir. Duktal ve lobüler malign kitleler bazal mebran boyunca ilerleyip epitel sınırı aştıktan sonra invaziv duktal veya lobüler karsinom olarak değerlendirilir [8].

**Risk Faktörleri:** Meme kanseri insidansı Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika'da yüksek iken Asya ve Avrupa'da düşüktür. Meme kanseri riskinin ülkelere göre belirlenmesi amacı ile yapılan çalışmaların sonucunda genetik faktörlerin tek başına yeterli olmadığı, çevre ve/veya hayat tarzının da meme kanseri riski için önemli etmenler olduğu sonucuna varılmıştır [9].

Meme kanseri risk faktörlerine bakıldığında en önemli risk faktörünü cinsiyet oluşturmaktadır; kadınların risk faktörü erkeklere göre 100 kat daha fazladır. Kadınların risk faktörü de yaş ile artmaktadır. Bu risk faktöründe 45-50 yaşlarında çok dikey bir artış gözlenmektedir, bu durum da hormonal değişimden (menopoz) kaynaklanıyor olabilir [10].

Genetik faktörlere bakıldığında ise, meme kanseri vakalarının yalnızca %5-%6 kadarı kalıtsaldır [11]. Kalıtsal meme kanseri vakalarının %80 kadarı Breast-Related Cancer Antigen-1 (BRCA-1) ve Breast-Related Cancer Antigen-2 (BRCA-2) ile ilişkilidir. 25 yaş itibariyle BRCA-1 ve/veya BRCA-2 pozitif kadınlarda yaşam sürelerince %50 ila %80 meme kanseri gelişim riski görülmektedir [10].



**Şekil-2.1.1.1: Memenin yapısı.**

(Breast Cancer in India, [http://www.cancertreatment-wecareindia.com/breast\\_cancer.html](http://www.cancertreatment-wecareindia.com/breast_cancer.html))

Birinci derece bir akrabada menopoz öncesi meme kanseri mevcut ise ve meme kanserinin her iki memede de görülmesi durumu ya da meme kanseri ile birlikte over kanseri de görülmesi durumu söz konusu ise ailesel meme kanseri geçmişi risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [12]. Bir kadının meme kanseri riski eğer birinci derece akrabalarında meme kanseri geçmişi var ise 2 kat artarken bu oran iki birinci derece akraba meme kanseri öyküsü ile 5 katına çıkmaktadır [13].

Meme kanseri gelişimindeki diğer risk faktörlerine bakıldığında öne çıkan nedenlerden ilk sırada reproduktif faktörler yer almaktadır. Reproduktif faktörlerden uzun menstüral öykü, nulipariti, postmenopoz hormon tedavisi ve ilk doğum yaşının geç/ileri yaş olması meme kanseri gelişim riskini arttırmaktadır. Ayrıca alkol tüketimi de meme kanseri riskini arttıran faktörlerden biridir [14, 15]. Diyabet, vücut kitle indeksi (BMI, kilo/boy<sup>2</sup>, kg/m<sup>2</sup>) ve menopoz birlikte bir risk faktörü olarak değerlendirildiğinde, kilolu menopoz sonrası dönemdeki kadınlarda yüksek oranda östrojen maruziyeti meme kanseri riskinin artmasında anahtar patolojik olay olarak görülmektedir [16].

Prognostik faktörlere bakıldığında ise, hormon reseptörü pozitifliği, meme kanseri hastalarında sağ kalım ile ilişkilendirilen prognostik faktörlerin başında gelir. Östrojen Reseptörü (ER) ve Progesteron Reseptörü (PR) pozitifliği birbirinden bağımsız prognostik faktörlerdir ve ER+PR pozitif meme kanseri hastalarında hormonal sağaltım yanıtı %80'lere ulaşmaktadır [17,18]. Meme kanserinde en önemli moleküler prognostik faktörlerden biri neu onkogenidir (c-erb B2 ya da Her-2). Genel olarak Her-2 pozitifliği sağ kalımdaki azalma ve agresif tümör seyri ile ilişkilendirilmektedir [19].

### **2.1.2. Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanser, kanser morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenlerinden biridir. Kolorektal kanserli hastalarının yaklaşık olarak %30 kadarı hastalığa bağlı olarak ölmektedir [20]. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşam boyu kolorektal kanser gelişim riski %6 ve ortalama hastalık başlangıç yaşı 66 olarak değerlendirilmektedir [21].

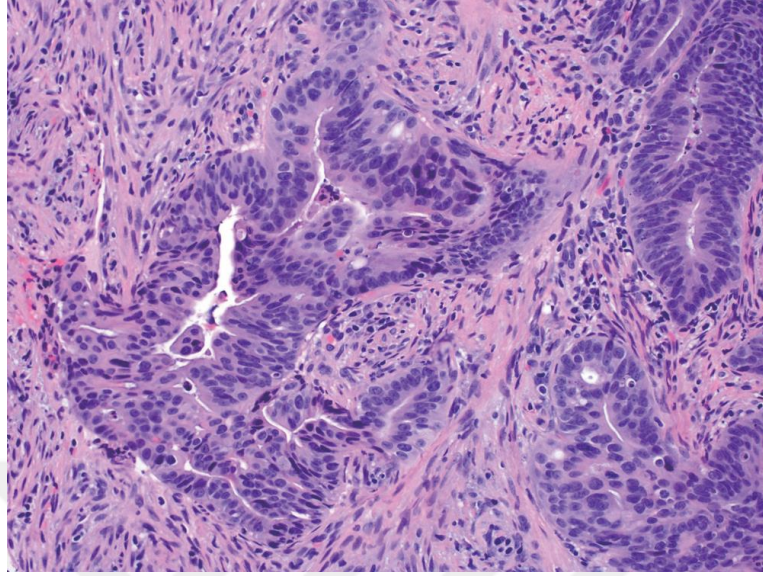
**Patoloji:** Kolorektal kanserlerin %90 kadarı adenokarsinomdur ve kolorektal mukozanın epitelyum dokusundan köken almaktadır [22]. Epitel dokudan köken almayan diğer nadir görülen kolorektal kanserler; nöroendokrin, skuamöz hücre, adenoskuamöz, iğ hücre kanserleri ile başkalaşım göstermeyen kanserlerdir. Kolorektal kanserlerin çoğunluğunu oluşturan adenokarsinomlarda, histopatolojik evrelemenin temelini oluşturan gland yapıları gözlemlenmektedir (Şekil-2.1.2.1) [23].

**Risk Faktörleri:** Kolorektal kanser oluşum mekanizmalarına bakıldığında heterojen ve karmaşık bir tablo ile karşılaşmaktadır. Kolorektal kanser oluşumuna katkıda bulunan faktörler beslenme şekli ve yaşam tarzını ayrıca kalıtılan mutasyonlar ile somatik mutasyonları içermektedir. Beslenme ve yaşam şekliyle ilgili faktörlere bakıldığında doymamış yağlar ve kırmızı etçe zengin beslenme, yüksek miktarda alkol tüketimi, yüksek enerji içeren beslenme ve fiziksel aktivite azlığı en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır [24-26]. Son yıllarda elde edilen veriler ışığında enerji alımı-tüketimi, hormon dengesi, bağırsak florası ve inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişkilerin kolorektal kanseri için risk faktörü olarak etki ettiğini ve karmaşık bir dengede oldukları sonucuna ulaşılmaktadır [27].

Kolorektal kanserlerin oluşumdan sorumlu genetik faktörlere bakıldığında yalnızca somatik onkogen mutasyonlarıyla karşılaşmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu nokta mutasyonları, gen aktivitesinin yitirildiği delesyonlar ya da genin ekspresyonu değiştiren epigenetik modifikasyonlar ile ortaya çıkabilir ve kolorektal



kanserlerde rastlanan tümör baskılayıcı gen inaktivasyonlarının tamamına yakını da somatik değişiklerden kaynaklanmaktadır [28].



**Şekil-2.1.2.1:** Desmoplastik stromada komplike glandüler yapılar gözlenen kısmen farklılaşmış adenokarsinom (orijinal büyütme ×200)

(Fleming M., Ravula S., Tatishchev S.F., Wang H.L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J Gastrointest Oncol; 3(3): 153-173, 2012)

Kolorektal kanser görülen hastaların %15-30 kadarının birinci ve ikinci derece akrabalarında kolorektal kansere rastlanmaktadır [29]. Kalıtsal polip dışı kolorektal kanser (HNPCC) ya da Lynch Sendromu kolorektal kanserlerin %1-6 kadarını oluşturan otozomal dominant kalıtım gösteren kalıtsal kolorektal kanserlerinden ilkidir ve erken hastalık başlangıcı ile karakterizedir [30, 31].

DNA eşlenme hataları ile DNA ve mikrosatelit kararsızlığı HNPCC vakalarındaki genetik hasarların büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır ve mismatch onarım hatalarını ortaya çıkarmaktadır [32]. Diğer bir dominant kalıtım gösteren kolorektal kanser türü olan Ailesel Adenomatöz Polipozisin (FAP) başlangıcı ikinci ve üçüncü on yıllık dönemlere denk gelmektedir [33]. FAP total kolorektal kanserlerin %1 kadarını oluşturmaktadır ve Adenomatöz Polipozis koli (APC) geni germ hücre hattı modifikasyonları FAP vakalarının temelini oluşturmaktadır [34]. Sporadik vakaların %80 kadarında da APC geninde mutasyonlar gözlenir ancak sporadik vakalardaki APC geni mutasyonları somatik mutasyonlardır [35]. Sporadik kolorektal kanser vakalarında

BRAF mutasyonuna rastlanmış olsa da BRAF mutasyonlarının kanserogenezi başlatıp başlatmadığı tam olarak bilinmemektedir [36].

### 2.1.3. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri günümüzde ölüme en çok yol açan kanserlerden biri olmuştur. Ülkemizdeki insidansı erkeklerde % 0,06 kadınlarda ise % 0,05 civarındadır [37]. Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmaktadır ve vakaların yalnızca % 5-10 kadarı 50 yaş altında görülmektedir [38, 39].

**Patoloji:** Akciğer kanserlerini genel olarak küçük hücreli akciğer kanserleri ve küçük hücreli dışı akciğer kanserleri olarak ikiye ayırmak mümkündür. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri de kendi içinde adeno, skuamöz ve büyük hücreli akciğer kanseri gibi alt gruplara ayrılabilir (Tablo-2.1.3.1). Adenokansinomlar genellikle devam eden başka bir hastalıktan kaynaklanmakta ve erken evrede metastaz yapmaktadır [40]. Skuamöz hücreli akciğer kanserleri ise adenokarsinomlara göre daha geç metastaz yapmaktadır [41]. Küçük hücreli akciğer kanserleri genel olarak agresif kanserlerdir; kemoterapiye yanıt verirler ancak genellikle tanı konulduğunda ileri evrede olduklarından hastaların prognozu kötü olarak değerlendirilmektedir [42].

**Tablo 2.1.3.1:** Akciğer Kanseri Patoloji Tiplerinin Yaygınlığı

Akciğer tipleri	Sıklık
Adeno	%40
Skuamöz	%25
Küçük Hücreli	%20
Büyük Hücreli	%10
Adenosküamöz	<%5
Karsinoid	<%5
Bronşial bez karsinomu	<%5

(Alar T., Şahin E.M. Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma. Smyrna Tıp Dergisi; 68-74, 2012)

**Risk Faktörleri:** Akciğer kanseri oluşumunda en önemli risk faktörü %94'lük pay oranıyla sigara tüketimidir ancak içilen sigaranın türü, nikotin miktarı, günlük tüketilen

sigara miktarı, toplam sigara tüketme zamanı, sigaraya başlama yaşı bu risk oranını etkilemektedir [43]. Sigara tüketimine ek olarak pasif içicilik de kanser riskini arttırmaktadır; pasif sigara tüketimi göreceli riski %3,5 olarak belirtilmiştir [44].

Akciğer kanseri için risk olarak değerlendirilen bir diğer etmen de çevresel koşullardır. Toprak yapısında bulunabilen ve içme suyu, soluma gibi yollarla insan dolaşımına girebilen ayrıca çeşitli endüstriyel üretim süreçlerinde de kullanılan asbest, akciğer kanserine yol açan çevresel faktörlerden biridir [45]. Akciğer kanseri çevresel risk faktörlerinden diğer ikisi, toplam akciğer kanseri vakalarının %6 ila 15 kadarının oluşumundan sorumlu olan uranyum elementi ve topraktan hava geçebilen ayrıca doğal radyoaktif bir element olup havadaki yoğunluğu topraktaki uranyum miktarına bağlı olarak değişiklik gösteren radon gazıdır [46]. Diğer çevresel risk faktörlerine bakıldığında polisiklik aromatik hidrokarbonlar, klormetil eter, arsenik gibi endüstriyel etkenler ile radyasyondur [47].

Karsinogenez mekanizma ile ilişkili genlerin akciğer kanseri ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda elde edilen verilere göre akciğer kanseri ile ilişki genetik değişiklikler; onkogenlerin mutasyon sonucu aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin aktivitesini kaybetmesi, hücre döngüsünde rol oynayan genlerin aktivitesinin bozulması, DNA tamirinde görevli genlerin yapısında meydana gelen değişiklikler ve büyüme faktörleri ile reseptörlerinin işlevindeki değişikliklerdir [48]. Akciğer kanserlerinde tek nükleotit değişim görülen metabolik genlerden bazıları; N-asetiltransferaz, excision repair cross-complementing 2, p53, sitokrom P450 ve epoksit hidrolaz enzimleridir [49].

#### **2.1.4. Tiroit Kanseri**

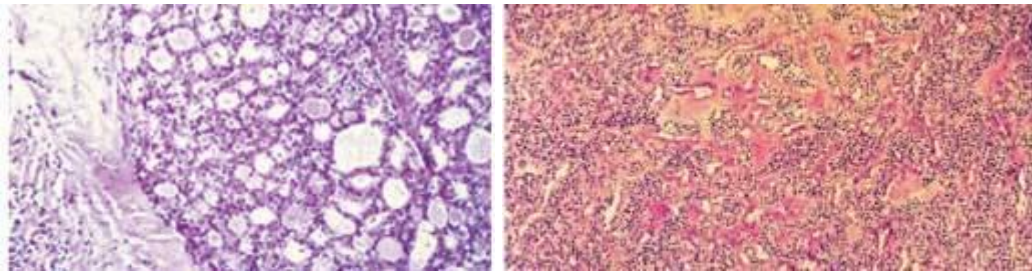
Tiroit kanseri, foliküler ve parafoliküler tiroit hücrelerinden köken alan en yaygın malign endokrin sistem tümörüdür [50]. Endüstriyel gelişimin ardından birçok ülkede tiroit kanseri insidansı artarken genel olarak bakıldığında Amerika Birleşik Devletleri'nde tiroit kanserine bağlı ölüm oranı sabit kalırken Avrupa'da bu oran azalmıştır [51,52]. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre genel nüfusun %19-65 kadarında ultrason ile tespit edilebilen bir ya da iki tiroit nodülü mevcuttur [53]. Tüm kanserler arasındaki dağılıma bakıldığında tiroit kanseri tüm kanser türlerinin %2 kadarını oluşturmaktadır [54]. Tiroit kanserinin kadınlarda görülme olasılığı erkeklere göre daha yüksektir ve tiroit kanseri teşhisi konulan kadınların tiroit kanseri teşhisi konulan erkeklere oranı 3 ila 5,5: 1 kadardır [55].

**Patoloji:** Tiroit bezi, foliküler ve parafoliküler olmak üzere iki farklı epitel dokudan oluşmaktadır (Şekil-2.1.4.1). Foliküler hücreler iyodini troksin ve triiyodotroksine çevirirken parafoliküler hücreler kalsitonin salgılar. Tiroit kanseri bu iki farklı epitelyum dokudan köken alabileceği gibi epitelyum olmayan stromal elementlerden de köken alabilir [56].

İyi farklılaşmış papiller ve foliküler karsinomlar göreceli olarak iyi prognoz ile ilişkilendirilirken, iyi farklılaşmamış foliküler karsinomlar agresif hastalık ilerleyişi, metastaz ve kansere bağlı ölüm ile ilişkilendirilmektedir [57]. Foliküler hücre karsinomları, foliküler adenom, foliküler karsinom, papiller karsinom, az farklılaşmış karsinom ile farklılaşmamış karsinomlardan oluşurken; parafoliküler karsinomlar medüler karsinom ile foliküler-parafoliküler karışık karsinomlardan oluşmaktadır [56].

**Risk Faktörleri:** Foliküler epitelden köken alan tiroit kanserlerinin büyük bir çoğunluğunda ailesel öykü ve kalıtım gözlenmemektedir. Foliküler kanserler ile ilişkisi araştırılan ve anlamlı bir ilişki bulunan öykülerden en önemlisi ailesel FAP öyküsüdür [58]. Kadınlarda 35 yaş altı olmak ve ailede FAP öyküsü olması göreceli foliküler tiroit kanseri riskini 160 kat arttırmaktadır [59]. FAP oluşumunda APC geninde germ hattı değişim söz konusudur ve sporadik tiroit kanseri vakalarında APC geninde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır [60].

Gama ışınlarına maruz kalan hastalarda, atom bombası sonrası kurtulan ve 30 yaşın altında olan hastaların takiplerinin sonucunda radyasyona maruz kalmanın tiroit kanseri riskini oldukça fazla arttırdığı gösterilmiştir [61]. Hastalık riski üzerinde etkili olan çevresel faktörlerden bir diğeri de bölgesel iyot eksikliğinin görüldüğü alanlarda çocukluk yıllarını geçiren bireylerde artan hastalık insidansı sonuçlarından gelmektedir [62]. Ayrıca, tiroide bağlı hastalıklar öyküsü ile menopoz sonrası dönemde olma yine tiroit kanseri riskini arttıran faktörler arasında gösterilmektedir [61].



**Şekil-2.1.4.1:** Foliküler Adenoma (Solda) ve Medüler Karsinoma (Sağda)

(Scopa C.D. Histopathology of Thyroid Tumors. An Overview. Hormones (2004); 3(2): 100-110)

### 2.1.5. Over Kanseri

Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4 kadarını oluşturmaktadır ve kansere bağlı ölümler sıralamasında over kanseri beşinci sırada yer almaktadır. Hastaların büyük bir çoğunluğu menopoz sonrası dönemde olsa da vakaların %20 kadarı menopoz öncesi dönemdedir. 25-29 yaş aralığındaki kadınlarda over kanseri riski 4/100 000 iken, bu oran 40-44 yaş aralığında 12,5/100 000'e, 70 yaş sonrasında ise 55/100 000'e kadar çıkmaktadır [63]. Over kanserinin yıllık insidansı 17/100 000 ve tüm hayat boyu total risk yüzdesi % 1,4 kadardır [64].

**Patoloji:** Over kanserlerinin %90 kadarı epitel hücrelerden köken alırken geri kalan over kanserleri stroma hücreleri ile germ hücrelerinden köken almaktadır. Epitel kökenli over kanserleri de kendi içinde seröz (%30-70), müsinöz (%5-20), berrak hücre (3-10) ve farklılaşmamış (%1) olarak alt gruplara ayrılır ve bu alt grupların 5 yıllık hayatta kalım oranları sırasıyla % 20-35, % 40-6, % 40-69, %35-50 ve %11-29 şeklindedir. Seröz over kanseri, over kanseri vakalarının en yaygın alt grubudur ve kendi içinde düşük seviye ve yüksek seviye seröz over kanserleri olarak ikiye ayrılır. Düşük seviye ve yüksek seviye over kanserleri farklı genetik mekanizmalarla oluşmaktadır. Müsinöz malign tümörler ise endoservikal benzeri ve bağırsak benzeri ya da karışık hücre gruplarından oluşabilirler. Seröz kanserler hücre tipi ve farklılaşma derecesi açısından genellikle homojen yapıda olurken müsinöz kanserler hem hücre tipi açısından hem de farklılaşma derecesi açısından heterojen bir yapı sergilerler. Yüksek seviye seröz kanserlerde genellikle p53 mutasyonu görülürken müsinöz kanserlerde genellikle KRAS mutasyonuna rastlanmaktadır. Berrak hücre over kanserleri ise erken evrelerinde dahi pelviste çok fazla yer kapladığından genellikle erken fark edilirler. Berrak hücre over kanserleri ile ilgili yapılan çalışmalar halen tüm prognoz sürecini aydınlatamamış olsalar da berrak hücre over kanserlerinin kötü prognoz gösterdikleri bilinmektedir [65].

**Risk Faktörleri:** Birçok kanser türünde olduğu gibi over kanserinde de risk yaş ile birlikte artmaktadır. 40 yaşındaki bir kadında over kanseri gelişim riski, 30 yaş altı kadınlardaki over kanseri gelişim riskine oranla iki kattan fazladır [63]. Ayrıca artan yaş ile birlikte artan vücut kütle indeksi ve diyabetis mellitus öyküsü de over kanserini arttırmaktadır. Over kanseri risklerinden bir diğeri de üreme ile ilgili öyküdür. 26 yaş öncesinde doğum yapmış bir kadının over kanseri riski 26 yaşına kadar doğum yapmamış bir kadınınkine oranla daha az iken, 35 yaşından sonra doğum yapmış ya da

hiç doğum yapmamış olan kadınlarda bu risk 2 ila 3 kat artmaktadır. Uzun süreli östrojene maruz kalma over kanserini arttırmaktadır bu nedenle menopoz sonrası dönemde östrojen tedavisi, polikistik over sendromu ve erken başlayan menstrüal döngü de over kanseri için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca meme kanseri sonrası kanserin tekrarlamasını önlemek amacıyla kullanılan kemoterapi ajanları da over kanseri riskini 2 ila 3 kat arttırmaktadır [66]. Over kanseri riskini arttıran genetik faktörlere bakıldığında BRCA1 ve BRCA2 genindeki mutasyonlar bu mutasyonların ailesel geçişleri ilk sırada yer almaktadır. BRCA1 ve BRCA2 genleri dışında DNA onarım genleri, onkogen aktivasyonu (örneğin p53) ile büyüme ve farklılaşma sinyallerindeki değişiklikler (örneğin K-ras) over kanseri ile gelişiminde rol oynamakta ve risk faktörü olarak çalışılmaktadır [67].

## 2.2. KEMOKİNLER

Kemokin terimi, **kemotaktik sitokin** kelimelerinin bir birleşimidir ve hücrelerin enfeksiyon ve hasar alanına göç etmesini sağlayan multifonksiyonel bir sitokin ailesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Kemokinler fonksiyonel olarak iki ana gruba ayrılabilir. Birinci grup, homeostatiktir; sentezlenmeleri ve salınımları devamlıdır. Bu grup genel olarak lenfosit trafiğinde, immün takipte ve antijen sunan lenfositlerin lenfatik sistemde lokalizasyonunda görev alırlar [68]. Diğer grup kemokinler ise yalnızca enfeksiyon anında ya da proinflamatuvar salınım esnasında lökositlerin enfeksiyon ya da hasar alanına göç etmesini sağlamak amacıyla salınırlar. Bu kemokinler aynı zamanda immün cevabın aktive olmasını ve yara iyileşmesinin uyarılmasını da uyarabilirler (Tablo-2.2.1).

Kemokinleri yapısal olarak birbirlerine benzerler, çoğu değişkenlik göstermeyen 4 adet sistein motifi içermektedir. Bu kemokinlerin ilk iki sistein amino asidinin yerleşimine bağlı olarak kemokin ailesi 4 üst aileye ayrılmaktadır (Şekil-2.2.1); CXC, CC, C ve CX<sub>3</sub>C [2]. Kemokinler propeptitler olarak sentezlenmektedirler ve salınım esnasında işlenerek aktif protein haline geçer ve G-protein bağlı reseptörlere bağlanarak iş görür [69].

İnsanlarda rastlanan kemokinler CXC ve CC süper familyasına aittir ve sırasıyla 16 ile 28 üyeden oluşmaktadır [70].

### 2.2.1. CXC Kemokinler

CXC süper familyası kendi içerisinde ELR rezidü bulundurma durumlarına göre gruplanabilmektedir. CXC+ELR subgrubunda ELR rezidü içeren CXC üyeleri; CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8 ve CXCL15 şeklinde sıralanmaktadır ve CXCR1 ve CXCR2 reseptörü taşıyan nötrofillere spesifik afiniteleri mevcuttur. ELR motifine sahip olmayan CXC kemokinlerinin nötrofil çekim etkisi yoktur [71]. ELR+CXC kemokinleri, özellikle proinflamuar sitokinler olan IL-1 ve TNF'e yanıt olarak birçok hücre tarafından sentezlenmektedir [70]. ELR+CXC kemokinlerinin başlıca görevi, nötrofillerin endotel hücrelere tutunmasının sağlanması, takiben hücre yüzeyi ve matrix proteinleri ile ilişkili kemokinlerin inflamasyon bölgesine göçünün uyarılmasıdır. ELR+CXC kemokinleri aynı zamanda anjiyojeniktirler ve endotel hücrelere kemotaktiktirler [72]. Bu özelliklerin dışından CXCL8 ayrıca bazofillere, sitokinler uyarılmış eozinofillere, periferel kandaki T lenfositlere de kemotaktiktir [73-74]. CXCL1, CXCL2 ve CXCL3 yakından ilişkili kemokinlerdir ve bazofiller, nötrofiller, eozinofiller, monositler, düz kas hücreleri ile lenfositler için hem kemotaktiktirler hem de bu hücrelerin aktive edici faktörleri olarak görev yaparlar; bu özellikleri CXCL1, CXCL2 ve CXCL3 kemokinlerinin akut inflamasyonda önemli bir rol üstlendiklerini göstermektedir [75]. CXCL7 ise bağ doku aktifleyici peptit 3 (CTAP-III), b-tromboglobulin (b-TG) ve CXCL7 üretmek amacıyla kesilen bir prekürsör olarak sentezlenmektedir [76]. CXCL7, nötrofillere ek olarak basofiller, eozinofiller, NK hücreler, fibroblastlar, megakaryositler ve endotel hücreleri de hedef almaktadır. Oldukça geniş insan CXCL8 sekansı mevcut olmasına karşın, CXCL8 geninin fareler ve sıçanlarda da mevcut olduğuna dair bir bulgu henüz mevcut değildir. Bu bulgular ışığında kemirgenlerde CXCL8 geninin evrim sürecinde silindiği ve başka bir kemokinin CXCL8 kemokininin görevlerini üstlendiği düşünülmektedir. CXCL8 kemokininin aksine, bu türler ile insanlar arasında CXCL8 kemokininin bağlandığı reseptörün sekansında homoloji görülmektedir [77,78].

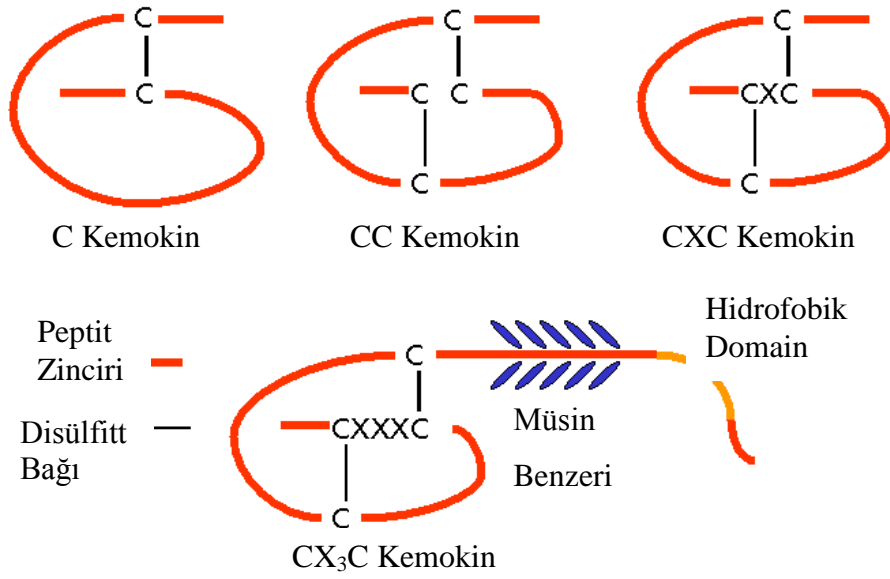
ELR motifi içermeyen üst grubunun üyeleri CXCL4, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14 ve CXCL16. ELR negatif (-) CXC kemokinleri nötrofillere karşı zayıf bir afinite gösterirken, lenfosit ve monositlere karşı kimyasal çekim göstermektedir [79]. Bu grubun çoğu üyesi anjiyostatik ve anti-anjiyojenik etki gösterse de grubun üyelerinin üstlendiği görevler değişiklik göstermektedir. CXCL4

kemokininin kemotaktik özelliği yalnızca fibroblastlara özgüdür; zayıf bir hematopoez downregülatörü [80] ve prokoagülan ile anti-anjiyostatiktir [81]. Bu kemokin ayrıca B hücre fonksiyonlarını baskılayabilir [82]. CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 kemokinlerinin hepsi CXCR3'e bağlanırlar ve aktive olmuş T hücreler ile monositlere karşı kemotaktiktirler. CXCL9 ve CXCL10 kemokinlerinin her ikisi de potansiyel anjiyostatik etkilere sahiptir [83,84]. CXCL13 non-inflamatuvar ve temel olarak B hücrelerin yerlerine ulaşması ile lenfoid dokuların gelişiminde görev alır [85,86]. Bu kemokin B hücreler ve hafıza T hücreler için kemotaktiktir. CXCL16 kemokini, CYC motifinden oluşmuş olsa da CC kemokine oldukça benzer bir yapıdadır [87]. CXCL16 ayrıca, CX<sub>3</sub>L1 gibi transmembran bir kısma ve müsin benzeri gövdelerine bağlı bir kemokin domainine sahiptir. Bu sayede membrane bağlı ve çözünebilir formlarda CXCL16 kemokinleri üretilebilir. CXCR6 ile etkileşimi sonucunda, CXCL16 naif CD8 T hücrelerine, NK T hücrelerine ve hafıza CD4 T hücrelerine bağlanabilir ve T hücrelerini aktive eder [88]. CXCL14 proteini eksprese olan esansiyel proteinlerden biridir [89] ve spesifik olarak monositlere karşı kemotaktiktir [90]. ELR- CXC üst grubunun CXCL12 üyesi, anjiyogenezi indükler özelliindedir [91] ve reseptörü birçok hücrede mevcut olduğundan dolayı birçok hücreye kemotaktiktir [92].

### **2.2.2. CC Kemokinler**

Proinflamuar mekanizmaları ya da homeostatik mekanizmaları düzenleyen CC kemokinlerin hedefleri mononükleer hücrelerdir. Genel olarak CC kemokinlerin birçoğu 4 sistein içerse de altı sistein içeren kemokinler de mevcuttur. Bu grubun üyeleri CCL1, CCL15, CCL21, CCL23 [70] ve CCL28 kemokinlerdir [93]. CCL1 kemokininden farklı olarak CCL15 ve CCL23 kemokinlerinde C ucundaki alfa heliks ve beta sheet yapılarındaki ekstra sisteinlerden dolayı ekstra bir disülfid bağı oluşur [70]. Spesifik aktivitelerine ve sekans benzerliklerine bağlı olarak CC üst ailesini çeşitli gruplara ayırmak mümkündür: alerjenik, proinflamatuvar, HCC, gelişimsel ve homeostatik.





**Şekil-2.2.1:** Kemokin sınıflarının şekilsel gösterimi

(Köhidai L ve Csaba G. Chemotaxis and Chemotactic Selection Induced With Cytokines (IL-8, Rantes and TNF-A) In The Unicellular Tetrahymena Pyriformis. Cytokine 1998; 10(7): 481-6)

Alerjenik subgrubun üyeleri (MCP olarak da bilinir) insanlarda kromozom 17 üzerinde bulunan tek bir kümedir ve CCL1, CCL2, CCL7, CCL8, CCL11 ve CCL13 kemokinleri kapsar. Bu grubun diğer bir üyesi olan CCL12 kemokinine farelerde rastlanırken insanlarda rastlanmamaktadır, CCL24 ve CCL26 ise kromozom 7 üzerinde art arda dizilmişlerdir. Alerjenik CC kemokinler pleiyotropik aktivite gösterirler fakat genel olarak eozinofil ve bazofil atraktantı ve/veya histamin salgılayıcı kapasitededirler. CCL2, IL-1 ile indüklenmiş mononükleer hücrelerden salınmaktadır ve monositlere karşı kemotaktik aktivite göstermektedir. CCL2 ile CCL7, CCL8 ve CCL13 arasındaki benzerlik oranı %65'tir. Bu dört kemokin, bazofil ve mast hücrelere atraktandır ve histamin salınımıyla hızlı bir şekilde bazofillerin degranülasyonunu indüklerler [94]. Hepsi de monosit ve T hücrelere kemoatraktant olup kronik inflamatuvar reaksiyonlarda rol alırlar. Yine benzer bir protein olan CCL12, farelerde monositler, T hücreler, B hücreler ve eozinofillere kemoatraktant olarak karakterize edilmiştir [95]. CCL11 ve CCL24 eozinofil ve bazofillere karşı kemoatraktanttır [96] ve diğer kemokinler CCR2 reseptörüne bağlanırken, bu kemokinler CCR3 reseptörüne bağlanarak aktivite gösterir [70]. CCL1, yapısal olarak alerjenik grup üyeleriyle benzerlik gösterse de alerjenik gruba dâhil edilmez; ancak monositler, NK hücreler, olgunlaşmamış dendritik hücreler

ve B hücrelere kemotaksisi indükler, Ig-E bağımlı yanıt oluşumunu tetikleyebilir [97]. Yakın zamanda tanımlanmış CCL26 kemokini de alerjenik subgruba dahil edilmektedir [96,97]. Bu kemokin de CCL11 ve CCL24 gibi CCR3 reseptörüne spesifik olarak bağlanmaktadır ve eozinofillere kemoatraktif potansiyel göstermektedir [98].

Proinflamatuvar kemokinler sub grubunda CCL3, CCL4, CCL5, CCL6 ve CCL18 kemokinleri yer alırken, CCL14, CCL15, CCL16 ve CCL23 kemokinleri HCC (hemofiltre CC kemokinler) sub grubunda yer almaktadır [70]. Bu kemokinler inflamasyon reaksiyonunda önemli bir rol oynarlar ve kromozom 17 üzerinde, alerjenik CC kemokin kümesinden ayrı bir bölgede yer alırlar [99]. CCL5 histamin salınımını indükler, hafıza T hücrelerini çeker ve IL-2 ile aktive olmuş T hücreler, eozinofiller ve bazofiller üzerinde kemotaktik etkisi vardır; kronik immün yanıtın düzenleyicisi olarak değerlendirilmektedir [70]. CCL3, CCL4 ile karşılaştırıldığında çekim gücü daha fazla olsa da her iki kemokin de mononükleer hücreleri çekerler. CCL6 kemokininin ana hedefini makrofajlar oluşturmaktadır [100] ancak bu kemokin CD4+ lenfositler ile eozinofilleri çekmektedir. [101,102]. CCL6 kemokinin görevi tam olarak aydınlatılamamış olsa da inflamatuvar yanıtın sonlarına doğru görev aldığı bilinmektedir [103]. CCL18 kemokinin dizisi proinflamatuvar CC kemokinlerle benzerlik gösterse de proinflamatuvar reaksiyonda rolü tam olarak bilinmemektedir. CCL18 kemokini, naif DC45RA+ T hücrelere kemoatraktant özellik göstermeye meyilli olduğundan bu kemokinin erken immün yanıt oluşumunda rol oynadığı düşünülebilir [70]. CCL14 kemokini de daimi olarak eksprese olan kemokinlerden ve proinflamatuvar kemokinler olan CCL3 ve CCL4 ile dizi benzerliği %46 oranındadır. Bu kemokin monositleri zayıf bir kapasiteyle aktifler e CD34+ miyeloid öncü hücrelerin proliferasyonunu indükleyebilir [70]. CCL15, monositler ve lenfositler üzerinde güçlü ve eozinofiller üzerinde zayıf kemotaktik etki gösterirken CCL3 kemokini ile fonksiyonel açıdan benzerlik göstermektedir ve ayrıca 6 sistein amino asidi içermektedir. CCL15 ayrıca nötrofiller için de kemotaktiktir [70]. Bu karşılık, CCL16 periferel kan mononükleer hücreleri ve T hücreleri için kemotaktiktir. Bu grubun bir diğer üyesi olan CCL23, CCL15 ile %68 oranında amino asit benzerliği göstermektedir; bu da yakın bir zamanda bir duplikasyon sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. CCL23, IL-2 ile aktiflenmiş T hücreleri ve monositleri çekmektedir [104]. Bir ikinci fonksiyonel kemokin CKβ8-1 kemokini de CCL23 geninden sentezlenmekte ve alternatif splayson sonucu oluşmaktadır; monositler, lenfositler ve nötrofiller için kemotaktiktir [105].

Gelişimsel CC kemokinler CCL17, CCL22 ve CCL25 kemokinlerinden oluşmaktadır. CCL17 timusta oldukça yüksek seviyede eksprese olmaktadır ve CCL22 ile benzer görevler üstlenmektedir. CCL22 monositlerden oluşmuş dendritik hücreler ile IL-2 ile aktiflenmiş NK hücrelere kemotaktiktir [70]. CCL25 monositler, dalak dendritik hücreleri ve timositler için kemotaktiktir ve proinflamatuvar yanıtta ziyade lenf trafiğinin düzenlenmesinde görev alır; bu nedenle CCL25 kemokininin timusun korteksinden medulasına doğru timosit göçünü düzenlediği ve timusa yeniden hücrelerin göç etmesini kontrol ettiği düşünülmektedir [70].

Hemoestatik CC kemokinler subgrupunda CCL19, CCL20 ve CCL21 kemokinleri yer almaktadır. Bu üç kemokin düzenli olarak lenfatik dokularda üretilmektedir ve T hücreler ile olgun dendritik hücrelerin lenf dokuları arasında gerekli yerlere ulaşmasını kontrol ederler. Beklemedeki CD4+ T hücreler ve olgunlaşmamış CD1a+ CD86 periferik dendritik hücreler, CCL20 kemokininin özellikli kemotaktik hedefleridirler. CCL21kemokini T hücrelerin gerekli yerlere ulaşmasında görev alırlar. Bu kemokin hücre yüzeyindeki CCR7 reseptörü ile etkileşerel timosit, naif ve hafıza CD4 ve CD8 T hücreler ile olgun dendritik hücreleri çeker. CCL21 anjiyostatiktir ve hemetopoezi baskılayabilir [70].

### **2.2.3. C Kemokinler**

C kemokin üst ailesi birbirine çok benzeyen iki üyeden oluşmaktadır. XCL1 yapısal olarak CC kemokinlere çok benzemektedir ancak N ucundaki sisteinlerden birinden ve buna karşılık gelen üçüncü sisteinden yoksundur. İlk olarak fare progenitör T hücrelerinden izole edilmiştir [104]. Daha sonra XCL1 geni ve XCL2 geni insanlardan da izole edilmiştir [105]. XCL1 monositler ve nötrofilleri değil lenfositlerin kemotaksisini XCR1 reseptörüne bağlanarak indükler [70].

### **2.2.4. CX<sub>3</sub>C Kemokinler**

CX<sub>3</sub>CL1 kemokini CX<sub>3</sub>C subailesinin bilinen tek üyesidir ve primatlar [106-108] ve kemirgenlerde [109,110] izole edilmiştir. CX<sub>3</sub>CL1 iki sistein amino asidinin arasında üç amino asit daha içermektedir ve müsin benzeri transmembran ve sitoplazmik domainlere bağlı halde bulunmaktadır. CX<sub>3</sub>CL1 kemokini bağlı halde eksprese olmaktadır; etkisini CX<sub>3</sub>CR1 reseptörüne bağlanarak gösterir [111].

**Tablo-2.2.1: Kemokinler, hedef hücreleri ve biyolojik aktiviteleri**

<b>KEMOKINLER</b>	<b>HEDEF HÜCRE</b>	<b>BIYOLOJİK AKTİVİTELERİ</b>
<b>CXC Kemokin</b>		
<b>ELR</b>		
IL-8	Nötrofil, T lenfosit, bazofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, süperoksit, histamin ve granül salınımı, mitogenezis, anjiogenezis
GRO- $\alpha$ (MGSA)	Nötrofil, melanosit, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- $\beta$ (MIP-2 $\alpha$ )	Nötrofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- $\gamma$ (MIP-2 $\beta$ )	Nötrofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
ENA-78	Nötrofil	Kemotaksis, aktivasyon
GCP-2	Nötrofil	Kemotaksis
Platelet basic protein		
CTPA-III	Fibroblast	Kemotaksis
B-Tromboglobülin	Fibroblast	Kemotaksis
NAP-2	Nötrofil	Kemotaksis
<b>Non-ELR</b>		
Platelet factor-4	Fibroblast, endotel hücresi, aktive T lenfosit	Kemotaksis, anjiogenez inhibisyonu
IP-10	Endotel hücresi (?), NK hücresi	Kemotaksis, sitolitik aktivite, anjiogenez inhibisyonu
MIG	Aktive T lenfosit	Kemotaksis
SDF-1 $\alpha$	T lenfosit, CD34(+) progenitör, B lenfosit(?)	Kemotaksis
SDF-1 $\beta$	?	?
<b>CC Kemokin</b>		
MCP-1	Monosit, Memory-T lenfosit, bazofil, NK hücresi, Hematopoietik progenitörler, dendritik hücre (?)	Kemotaksis, adezyon, süperoksit, histamin salınımı, lökotrien sentezi, arşidonik asit aktivasyonu
MCP-2	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi	Kemotaksis, histamin salınımı
MCP-3	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi, dendritik hücre	Kemotaksis, arşidonik asit aktivasyonu, histamin salınımı
MCP-4	Monosit, T-lenfosit, eozinofil	Kemotaksis
MIP-1 $\alpha$	Monosit, T-lenfosit, NK hücresi, bazofil, eozinofil, dendritik hücre, hematopoietik progenitörler	Kemotaksis, adezyon, kollajenaz, histamin ve katyonik protein salınımı, tümör sitotoksitesi
MIP-1 $\beta$	Monosit, T-lenfosit, Dendritik hücre, NK hücresi, Hematopoietik progenitörler	Kemotaksis, adezyon, anjiogenez inhibisyonu
RANTES	Memory T-lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi, dendritik hücre	Kemotaksis, adezyon, histamin ve katyonik protein salınımı
Eotaksin	Eozinofil	Kemotaksis
1309	Monosit	Kemotaksis
HCC-1	Monosit, Hematopoietik progenitörler	?
TARC	T-lenfosit	?
MIP-3 $\alpha$ LARC	?	?
MIP-3 $\beta$	?	?

(Çıtak FE, Çıtak EÇ, Karadeniz C. Kemokinler ve Hastalıklardaki Yeri. T Klin Tıp Bilimleri; 22: 210-216, 2002)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız, Yeditepe Üniversitesi Etik Kurulu'nun 05.03.2013 tarihli 304 onaylı kararı ile, 01.04.2013 tarihinde başlamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalar Trakya Üniversitesi Balkan Medikal Onkoloji Hastanesi'nden seçilmişlerdir ve hastaların seçimi rastgele olacak şekilde yapılmıştır. 18 yaşından büyük, solid tümörlü kanser alt gruplarından meme, kolorektal, akciğer, tiroit ya da over kanserlerinden birinden tanı almış, kadın ya da erkek hastalar, çalışmamızın klinik araştırma sorumlusu Doç. Dr. İrfan Çiçin tarafından çalışma hakkında bilgilendirilmişlerdir. Bu bilgilendirmenin ardından çalışmaya katılmak için gönüllü olan hastalardan, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur formunu okumaları ve kendi el yazılarıyla doldurmaları istenmiştir. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun bir kopyası gönüllülere verilmiştir. Gönüllü Olur formunun doldurulmasının ardından, hastanenin uzman personeli tarafından gönüllülerden EDTA'lı tüpe 2-3 ml kan örneği alınmış ve DNA izolasyonu için muhafaza edilmiştir.

#### 3.2. Hasta Örneklerinden Genomik DNA İzolasyonu

Hastalardan EDTA'lı tüplere alınan kan örneklerinden genomik DNA izole edilmesi, otomatik robot yardımıyla yapılmıştır (iPrep Pure Link, Invitrogen). Tam kan örneğinden alınan 200 ul kan örneği, 2 ml'lik tüplere konularak cihaza yüklenmiştir. Genomik DNA izolasyonu, otomatik robotta kullanıma uygun ve üretici firma tarafından önerilen otomatik sistem genomik DNA izolasyon kiti (iPrep Purelink gDNA Blood Kit, Katalog Numarası: IS-10005) yardımıyla, üretici firmanın önerdiği protokole uygun olarak yapılmıştır. Elde edilen DNA örneklerinin içerdikleri DNA miktarı ve RNA ya da protein kirliliği, florometrik yöntemler ile ölçülmüştür (Qubit V.2, Invitrogen, Qubit dsDNA HS Assay kit, Katalog numarası; Q32851).

#### 3.3. CCR2 V64I (rs1799864) Tek Nükleotit Değişiminin Belirlenmesi

Genotiplendirme, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve ardından enzim kesimi ile yapılmıştır. PZR, yüksek sıcaklıkta yapısı bozulmayan bir DNA polimeraz kullanılarak,

bir termal döngü cihazı yardımıyla DNA'nın in vitro olarak çoğaltılması işlemidir. Bu yöntem günümüzde moleküler biyoloji ve genetik laboratuvarlarında sıklıkla kullanılmaktadır. CCR2 proteinini kodlayan gendeki 64. ekzondaki valin amino asidinden izolösün aminoasidine dönüşüme neden olan tek nükleotit değişimi tespit etmek için kullanılacak olan ileri ve ters primerler bu tek nükleotit değişimi içerecek şekilde ve spesifik olarak bu bölgeye bağlanacak şekilde dizayn edilmiştir. CCR2 V64I tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesini çoğaltmak için dizayn edilen primerler Tablo-3.3.1'de gösterilmiştir.

**Tablo-3.3.1:** CCR2 V64I tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için dizayn edilen ileri ve geri primerler

Gen	Primer Dizisi	Ürün Boyu
CCR2	F: TTGGTTTTGTGGGCAACATGATGG R: CATTGCATTCCCAAAGACCCACTC	173 bp

Primerlerin bağlandıkları optimum sıcaklığı elde edebilmek için 55 °C ve 65 °C denemeler yapılmıştır. Bu optimizasyon sonrasında uygulanan PZR için hazırlanan reaksiyon içeriği ve reaksiyon protokolü sırasıyla Tablo-3.3.2 ve Tablo-3.3.3 ile gösterilmiştir.

**Tablo-3.3.2:** CCR2 V64I tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için uygulanan PZR içeriği

Reaktif	Miktar (µl)
10X Taq Tamponu (Bioron)	2,5
MgCl <sub>2</sub> (Bioron, 25 mM)	1,5
dNTP (Invitrogen, 10 mM)	1,5
F Primer (10 pmol/µl)	0,5
R Primer (10 pmol/µl)	0,5
Taq DNA polimeraz (Bioron, 5u/µl)	0,3
dH <sub>2</sub> O	16,5
DNA (30-40 ng/µl)	1,7
<b>Toplam Hacim</b>	<b>25</b>

dATP (İnvitrogen), dGTP (Invitrogen), dCTP (Invitrogen) ve dTTP (Invitrogen) stoklarının (100mM) her birinden 100 µl alınarak 600 µl dH<sub>2</sub>O ile son hacim 1000 µl olacak şekilde tamamlanmış ve 10 mM, 1000 µl dNTP karışımı elde edilmiştir.

**Tablo-3.3.3:** Optimize edilmiş PZR termal döngü koşulları

Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
94	2 dk	1
94	20 sn	
60	20 sn	30
72	1 dk	
72	10 dk	1

PZR ürünlerinin görüntülenmesi için agaroz jel elektroforezi kullanılmıştır. Agaroz gel TAE (2 M Tris-acetate and 50 mM EDTA) kullanılarak hazırlanmıştır. TAE, 50X konsantrasyonda hazır alınmıştır (Invitrogen). 50X konsantrasyondaki TAE, 1:49 oranında distile su (Pure lab Option Q distile su cihazı) ile seyreltilerek 1X konsantrasyonda TAE elde edilmiştir. EtBr (Scharlau ET0109), son derişimi 10 mg/ml olacak şekilde sulandırılarak hazırlanmıştır. 100 bç DNA cetveli (Invitrogen) agaroz jel elektroforezinde bilinmeyen ürünlerin boyutunun tahmini için referans olarak kullanılmış ve 6x Loading Dye (yükleme boyası) (Fermentas) jele yüklenecek olan PZR ürünleriyle 1:5 oranında karıştırılarak kullanılmıştır.

Jel hazırlığı için öncelikle 2 gr/100 ml olacak şekilde hassas terazide (Shimadzu) agaroz (Invitrogen) tartılır. 1X olacak biçimde seyreltilmiş olan TAE, 2 gr agarozla son hacim 100 ml olacak biçimde ilave edilmiştir. Hazırlanan bu karışımın mikrodalga fırında (Vestel, Türkiye) çözünmesi sağlanmıştır. Çözelti hazırlandıktan sonra bir süre soğuması beklenmiş, ardından çeker ocak altında içine 5 µl EtBr eklenmiştir. İyice karıştırılmasının ardından çözelti, donması için jel tablasına dökülerek 25-30 dk bekletilmiştir.

Kullanıma hazır hale gelmiş olan %2'lik jel, içinde 1x TAE bulunan agaroz jel elektroforez tankına (Clever) yerleştirilmiştir. PZR ürünleri, 5 µl PZR ürünü, yükleme boyası ile 1:5 oranında karıştırılarak mikropipet (Eppendorf, 0,5-10 µl) yardımıyla jele yüklenmiş ve jel 120 voltta ~30 dk yürütülmüştür. Ardından jel görüntüleme sisteminde (Clever Scientific) UV altında görüntülenmiştir. PZR ürünlerinin görüntülenmesinin ardından, elde edilen amplikonlar BsaB1 endonükleaz enzimi ile muamele edilmiştir. BsaB1 enzimi, CCR2 geninde V64I değişiminin olması sonucunda, amplikonları 149 bç ve 24 bç olacak şekilde kesecek olan tanıma dizisine sahip olduğundan dolayı tercih edilmiştir. Kullanılan BsaB1 enziminin (10 U/µl, Thermo Scientific) tanıma bölgesi şu şekildedir: 5'...G A T N N↓N N A T C...3'

BsaB1 enzimi ile ampliconların muamele edilmesinde kullanılan reaksiyon Tablo-3.3.4 ile gösterilmiştir.

**Tablo-3.3.4:** BsaB1 enzimi ile ampliconların kesimi için hazırlanan reaksiyon bileşenleri

Reaktif	Miktar ( $\mu$ l)
dH <sub>2</sub> O	4
Tampon Y Tango (Thermo Scientific)	0,5
BsaB1 Enzimi (10U/ $\mu$ l, Thermo Scientific)	0,25
PZR ürünü	5
<b>Toplam Hacim</b>	<b>9,75</b>

Reaksiyon karışımının hazırlanmasının ardından, reaktifler 2 saat 65°C’de inkübe edilmiş ve ardından elde edilen ürünler, %2’lik agaroz jel ile görüntülenmiştir.

Son derişimi 10 mg/ml olacak şekilde sulandırılarak EtBr (Scharlau ET0109) agaroz jel hazırlanması esnasında kullanılmak üzere hazırlanmıştır. 50 bç DNA cetveli (Invitrogen) agaroz jel elektroforezinde bilinmeyen ürünlerin boyutunun tahmini için referans olarak kullanılmış ve 6x Loading Dye (yükleme boyası) (Fermentas) jele yüklenecek olan PZR ürünleriyle 1:5 oranında karıştırılarak kullanılmıştır.

Jel hazırlığı için öncelikle 2 gr/100 ml olacak şekilde hassas terazide (Shimadzu) agaroz (Invitrogen) tartılmıştır. 1X olacak biçimde seyreltilmiş olan TAE, 2 gr agarozla son hacim 100 ml olacak biçimde ilave edilmiştir. Hazırlanan bu karışımın mikrodalga fırında (Vestel, Türkiye) çözünmesi sağlanmıştır. Çözelti hazırlandıktan sonra bir süre soğuması bekletilmiş, ardından çeker ocak altında içine 5  $\mu$ l EtBr eklenmiştir. İyice karıştırılmasının ardından çözelti, donması için jel tablasına dökülerek 25-30 dk bekletilmiştir.

Kullanıma hazır hale gelmiş olan %2’lik jel, içinde 1x TAE bulunan agaroz jel elektroforez tankına (Clever) yerleştirilmiştir. PZR ürünleri, 5  $\mu$ l PZR ürünü, yükleme boyası ile 1:5 oranında karıştırılarak mikropipet (Eppendorf, 0,5-10  $\mu$ l) yardımıyla jele yüklenmiş ve jel 120 voltta ~30 dk yürütülmüştür. Ardından jel görüntüleme sisteminde (Clever Scientific) UV altında görüntülenmiştir. Enzim ile kesilme durumlarına göre örneklerin, CCR2 V64I tek nükleotit değişimi açısından mutant, heterozigot ya da homozigot olup olmadıkları incelenmiş ve istatistiksel analizler için not edilmiştir.



### 3.4. CCL2 (MCP-1) A2518G (rs 1024611) Tek Nükleotit Değişiminin Belirlenmesi

Genotiplendirme, PZR ve ardından enzim kesimi ile yapılmıştır. MCP-1 proteinini kodlayan gendeki 2518. ekzondaki adenin bazının guanin bazına dönüşümüne neden olan tek nükleotit değişimi tespit etmek için kullanılacak olan ileri ve ters primerler bu tek nükleotit değişimi içerecek şekilde ve spesifik olarak bu bölgeye bağlanacak şekilde dizayn edilmiştir. MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesini çoğaltmak için dizayn edilen primerler Tablo-3.4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo-3.4.1:** MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için dizayn edilen ileri ve geri primerler

Gen	Primer Dizisi	Ürün Boyu
CCL2 (MCP-1)	F: TCTCTCACGCCAGCACTGACC R: GAGTGTTACATAGGCTTCTG	234 bp

Primerlerin bağlandıkları optimum sıcaklığı elde edebilmek için 55 °C ve 65 °C denemeler yapılmıştır. Bu optimizasyon sonrasında uygulanan PZR için hazırlanan reaksiyon içeriği ve reaksiyon protokolü sırasıyla Tablo-3.4.2 ve Tablo-3.4.3 ile gösterilmiştir.

**Tablo-3.4.2:** MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimini içeren gen bölgesinin çoğaltılması için uygulanan PZR içeriği

Reaktif	Miktar (µl)
10X Taq Tamponu (Bioron)	2,5
MgCl <sub>2</sub> (Bioron, 25 mM)	1,5
dNTP (Invitrogen, 10 mM)	1,5
F Primer (10 pmol/µl)	0,5
R Primer (10 pmol/µl)	0,5
Taq DNA polimeraz (Bioron, 5u/µl)	0,3
dH <sub>2</sub> O	16,5
DNA (30-40 ng/µl)	1,7
<b>Toplam Hacim</b>	<b>25</b>

dATP (İnvitrogen), dGTP (Invitrogen), dCTP (Invitrogen) ve dTTP (Invitrogen) stoklarının (100mM) her birinden 100 µl alınarak 600 µl dH<sub>2</sub>O ile son hacim 1000 µl olacak şekilde tamamlanmış ve 10 mM, 1000 µl dNTP karışımı elde edilmiştir.

**Tablo-3.4.3:** Optimize edilmiş PZR termal döngü koşulları

Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
94	2 dk	1
94	20 sn	
58	20 sn	30
72	1 dk	
72	10 dk	1

PZR ürünlerinin görüntülenmesi için agaroz jel elektroforezi kullanılmıştır. Agaroz gel TAE (2 M Tris-acetate and 50 mM EDTA) kullanılarak hazırlanmıştır. TAE, 50X konsantrasyonda hazır alınmıştır (Invitrogen). 50X konsantrasyondaki TAE, 1:49 oranında distile su ile seyreltilerek 1X konsantrasyonda TAE elde edilmiştir. EtBr (Scharlau ET0109), son derişimi 10 mg/ml olacak şekilde sulandırılarak hazırlanmıştır. 100 bç DNA ladder (Invitrogen) agaroz jel elektroforezinde bilinmeyen ürünlerin boyutunun tahmini için referans olarak kullanılmış ve 6x Loading Dye (yükleme boyası) (Fermentas) jele yüklenecek olan PZR ürünleriyle 1:5 oranında karıştırılarak kullanılmıştır.

Jel hazırlığı için öncelikle 2 gr/100 ml olacak şekilde hassas terazide (Shimadzu) agaroz (Invitrogen) tartılmıştır. 1X olacak biçimde seyreltilmiş olan TAE, 2 gr agarozla son hacim 100 ml olacak biçimde ilave edilmiştir. Hazırlanan bu karışımın mikrodalga fırında (Vestel, Türkiye) çözünmesi sağlanmıştır. Çözelti hazırlandıktan sonra bir süre soğuması beklenmiş ve ardından çeker ocak altında içine 5 µl EtBr eklendi. İyice karıştırılmasının ardından çözelti, donması için jel tablasına dökülerek 25-30 dk bekletilmiştir.

Kullanıma hazır hale gelmiş olan %2'lik jel, içinde 1x TAE bulunan agaroz jel elektroforez tankına (Clever) yerleştirilmiştir. PZR ürünleri, 5 µl PZR ürünü, yükleme boyası ile 1:5 oranında karıştırılarak mikropipet (Eppendorf, 0,5-10 µl) yardımıyla jele yüklenmiş ve jel 120 voltta ~30 dk yürütüldü. Ardından jel görüntüleme sisteminde (Clever Scientific) UV altında görüntülenmiştir. PZR ürünlerinin görüntülenmesinin ardından, elde edilen ampikonlar PvuII endonükleaz enzimi ile muamele edilmiştir. PvuII enzimi, MCP-1 geninde A2518G değişiminin olması sonucunda, ampikonları 159 bç ve 75 bç olacak şekilde kesecek olan tanıma dizisine sahip olduğundan dolayı tercih edilmiştir. Kullanılan PvuII enzimi (10 U/µl, Thermo Scientific) tanıma bölgesi şu şekildedir: 5'...CAG↓CTG...3'

PvuII enzimi ile amplikonların muamele edilmesinde kullanılan reaksiyon Tablo-3.4.4 ile gösterilmiştir.

**Tablo-3.4.4:** PvuII enzimi ile amplikonların kesimi için hazırlanan reaksiyon bileşenleri

Reaktif	Miktar ( $\mu$ l)
dH <sub>2</sub> O	4
Tampon Y Tango (Thermo Scientific)	0,5
PvuII Enzimi (10U/ $\mu$ l, Thermo Scientific)	0,25
PZR ürünü	5
<b>Toplam Hacim</b>	<b>9,75</b>

Reaksiyon karışımının hazırlanmasının ardından, reaktifler 2 saat 37°C'de inkübe edilmiştir. Ardından elde edilen ürünler, %2'lik agaroz jel ile görüntülenmiştir.

Son derişimi 10 mg/ml olacak şekilde sulandırılarak EtBr (Scharlau ET0109) agaroz jel hazırlanması esnasında kullanılmak üzere hazırlanmıştır. 50 bç DNA cetveli (Invitrogen) agaroz jel elektroforezinde bilinmeyen ürünlerin boyutunun tahmini için referans olarak kullanılmış ve 6x Loading Dye (yükleme boyası) (Fermentas) jele yüklenecek olan PZR ürünleriyle 1:5 oranında karıştırılarak kullanılmıştır.

Jel hazırlığı için öncelikle 2 gr/100 ml olacak şekilde hassas terazide (Shimadzu) agaroz (Invitrogen) tartılmıştır. 1X olacak biçimde seyreltilmiş olan TAE, 2 gr agarozla son hacim 100 ml olacak biçimde ilave edilmiştir. Hazırlanan bu karışımın mikrodalga fırında (Vestel, Türkiye) çözünmesi sağlanmıştır. Çözelti hazırlandıktan sonra bir süre soğuması beklenmiş, ardından çeker ocak altında içine 5  $\mu$ l EtBr eklenmiştir. İyice karıştırılmasının ardından çözelti, donması için jel tablasına dökülerek 25-30 dk bekletilmiştir.

Kullanıma hazır hale gelmiş olan %2'lik jel, içinde 1x TAE bulunan agaroz jel elektroforez tankına (Clever) yerleştirilmiştir. PZR ürünleri, 5  $\mu$ l PZR ürünü, yükleme boyası ile 1:5 oranında karıştırılarak mikropipet (Eppendorf, 0,5-10  $\mu$ l) yardımıyla jele yüklenmiştir ve jel 120 voltta ~30 dk yürütülmüştür. Ardından jel görüntüleme sisteminde (Clever Scientific) UV altında görüntülendi. Enzim ile kesilme durumlarına göre örneklerin, MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimi açısından mutant, heterozigot ya da homozigot olup olmadıkları incelenmiş ve istatistiksel analizler için not edilmiştir.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS versiyon 20 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak alınmış olup CCR2 V64I, MCP-1 A1258G genotip ile allellerinin görülme sıklığının, gruplar arası farklılıklarla beraber değerlendirilmesinde Ki kare ( $\chi^2$ ), sayısal verilerin analizi için ise student-t testi kullanılmıştır.

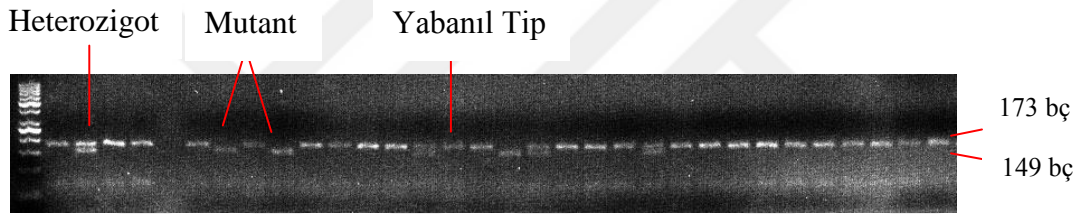


## 4. BULGULAR

### 4.1. PZR Ürünlerinin Enzim Kesimine Ait Bulgular

#### 4.1.1. CCR2 Geni Enzim Kesimi

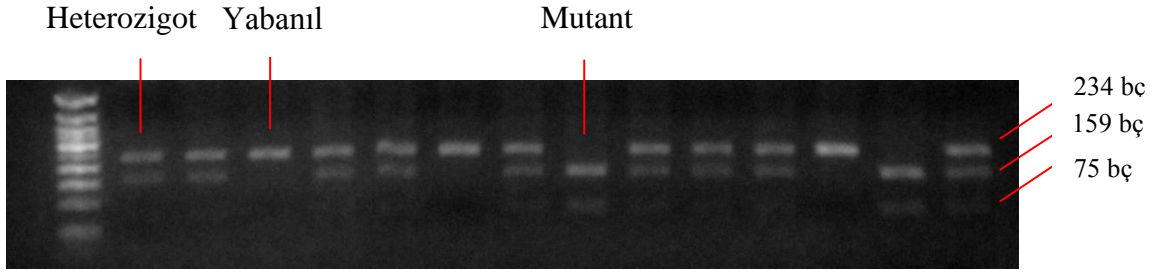
CCR2 proteinini kodlayan gendeki 64. ekzondaki valin amino asidinden izolösin aminoasidine dönüşüme neden olan tek nükleotit değişimini tespit etmek için, CCR2 geni 64. ekzondaki bu değişimi içerecek şekilde ve spesifik olarak bu bölgeye bağlanacak şekilde dizayn edilen ileri ve ters primerler ile çoğaltılmıştır. Ardından CCR2 V64I tek nükleotit değişimini tanıyarak, 173 bç uzunluğundaki PZR ürünlerini 149 bç ve 24 bç olacak şekilde kesen BsaB1 enzimi ile enzim kesimi yapılmıştır. Enzim kesimi sonucunda elde edilen görüntülerin örneği, Şekil-4.1.1.1 ile gösterilmiştir.



**Şekil-4.1.1.1:** CCR2 geni V64I tek nükleotit değişiminin tespit edilmesi için PZR ürünlerinin BsaB1 enzimi ile kesiminin ardından elde edilen jel görüntüsü örneği. Soldan sağa olmak üzere 1. sırada 50 bç aralıklı DNA cetveli gösterilmektedir. Yabanıl tip örneklerin uzunluğu 173 bç, mutant örneklerin uzunluğu 149 bç ve 24 bç, heterozigot örneklerde elde edilen bantlar ise 173 bç, 149 bç ve 24 bç'dir (%2'lik jel).

#### 4.1.2. MCP-1 Geni Enzim Kesimi

MCP-1 proteinini kodlayan gendeki 2518. ekzondaki adenin bazının guanin bazına dönüşümüne neden olan tek nükleotit değişimini tespit etmek için kullanılacak olan ileri ve ters primerler bu tek nükleotit değişimi içerecek ve spesifik olarak bu bölgeye bağlanacak şekilde dizayn edilen primerler ile çoğaltılmıştır. Ardından, MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimini tanıyarak 234 bç uzunluğundaki PZR ürününü, tek nükleotit değişimi olması durumunda 159 bç ve 74 bç olacak şekilde kesen PvuII enzimi ile enzim kesimi yapılmıştır. MCP-1 geni PZR ürünlerinin PvuII enzimi ile kesilmesinin ardından elde edilen jel görüntülerinin örneği, Şekil-4.1.2.1 ile gösterilmiştir.



**Şekil-4.1.2.1:** MCP-1 geni A2518G tek nükleotit değişiminin tespit edilmesi için PZR ürünlerinin PvuII enzimi ile kesiminin ardından elde edilen jel görüntüsü örneği. Soldan sağa olmak üzere 1. sırada 50 bç aralıklı DNA cetveli gösterilmektedir. Yabanıl tip örneklerin uzunluğu 234 bç, mutant örneklerin uzunluğu 159 bç ve 75 bç, heterozigot örneklerde elde edilen bantlar ise 234 bç, 159 bç ve 75 bç'dir (%2'lik jel).

#### 4.2. İstatistiksel Analiz Sonucu Elde Edilen Veriler

Çalışmamızda solid tümörlü hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında CCR2 V64I tek nükleotit değişimi ile MCP-1 A1258G tek nükleotit değişiminin sıklığını karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla hastanemize başvuran hastaların genel dağılımı göz önünde bulundurularak, çalışmamızın solid tümörlü kanser hastaları grubuna meme kanseri, kolon kanseri, akciğer kanseri, tiroit kanseri ve over kanseri hastaları dahil edilmiştir. Çalışmamızda toplamda 28 akciğer kanseri hastası (4 kadın, 24 erkek), 34 kolorektal kanser hastası (12 kadın, 22 erkek), 23 tiroit kanseri hastası (20 kadın, 3 erkek), 27 meme kanseri hastası (25 kadın, 2 erkek) ve 30 over kanseri hastası dahil edilmiştir. Çalışmamıza katılmayı kabul eden 66 sağlıklı gönüllünün 27si kadın ve geri kalan 39u erkektir. Sağlıklı kontrollerin ortalama yaşı yaklaşık olarak 59dur.

Çalışmamıza katılan akciğer kanseri hastalarının yaklaşık olarak %16,7si kadın ve %83,3ü erkektir. Hastalar ortalama yaşı yaklaşık olarak 61,8 iken en küçük yaş değeri 48, en büyük yaş değeri ise 80'dir. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) genetik analiz sonuçları mevcut olan 16 hasta içerisinde (~%57) 13 hastanın EGFR geninde mutasyon görülmezken 3 hastada mutasyon mevcuttur (~%18,8).

Akciğer kanserli hastalarında CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişimi değerlendirildiğinde, genotip dağılımı açısından kontrol grubu ve akciğer kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ). CCR2 V64I

gen tek nükleotit değişiminde CCR2 WT/64I (GA) genotipinin yüzdesi hastalarda %58,8 iken sağlıklı kontrollerde yalnızca %7 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık vardır ( $\chi^2=19,797$ ;  $p<0,0001$ , OR:9,833, %95CI: 3,276-29,519). Akciğer kanseri hastalarında, CCR2 V64I tek nükleotit değişiminde CCR2 WT/WT (GG) genotipinin yüzdesi hastalarda %34,6 iken sağlıklı kontrollerde bu oran %83,3 olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $\chi^2=20,910$ ;  $p<0,0001$ , OR: 0,106, %95CI: 0,038-0,298). CCR2 V64I tek nükleotit değişiminde, CCR2 64I/64I (AA) genotipinin yüzdesi hastalarda %10,7 ve sağlıklı kontrollerde %4,5tir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p= 0,358>0,05$ ) (Tablo 4.2.1).

**Tablo 4.2.1:** Akciğer kanserli hastalarda CCR2 V64I gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Akciğer Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>OR %95 Güven Aralığı (CI)</b>	<b>P</b>
CCR2 V64I (rs1799864)				
GG	34,6	83,3	0,106(0,038-0,298)	$p<0,0001$
GA	58,8	7	9,833(3,276-29,519)	$p<0,0001$
AA	10,7	4,5	-	0,358*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

Tabloda seçilen genotipin, diğer tüm genotiplere karşı OR'si verilmiştir.

\*Fisher's Exact Test (2-sided)

Akciğer kanserli hastalarda MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimine ait veriler incelendiğinde, hastalar ve sağlıklı kontroller bu tek nükleotit değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,173>0,05$ ) (Tablo-4.2.2).

**Tablo 4.2.2:** Akciğer kanserli hastalarda MCP-1 A2518G gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Akciğer Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>P</b>
MCP-1 A2518G (rs 1024611)			
AA	57,1	56,9	0,984
AG	42,9	33,8	0,408
GG	0	9,2	0,173*

Gruplar arası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Akciğer kanserli hastalarda genel olarak CCR2 V64I değişimine neden olan tek nükleotit değişimi açısından hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıyken ( $p < 0,0001$ ) MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimi açısından hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamıza katılan kolorektal kanseri hastalarının yaklaşık olarak %35,3ü kadın ve %64,7si erkektir. Hastalar ortalama yaşı yaklaşık olarak 63,4 iken en küçük yaş değeri 34, en büyük yaş değeri ise 83'dür. KRAS genetik analiz sonuçları mevcut olan 20 hasta içerisinde (~%59) 7 hastanın KRAS geninde mutasyon görülmezken 13 hastada mutasyon mevcuttur (~%65).

Kolorektal kanserli hastalarda CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişimi değerlendirildiğinde, genotip dağılımı açısından kontrol grubu ve kolorektal kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak ilere derecede anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0,0001$ ). CCR2 V64I tek nükleotit değişiminde CCR2 WT/64I (GA) genotipinin yüzdesi hastalarda %53,6 iken sağlıklı kontrollerde yalnızca %10,6 olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık vardır ( $\chi^2=20,245$ ;  $p < 0,0001$ , OR:9,725, %95CI: 3,304-28,626). Ayrıca, kolorektal kanserli hastalarda, CCR2 V64I tek nükleotit değişiminde CCR2 WT/WT (GG) genotipinin yüzdesi hastalarda %42,9 iken sağlıklı kontrollerde bu oran %83,3 olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel



olarak anlamlıdır ( $\chi^2=15,732$ ;  $p<0,0001$ , OR:0,150, %95CI: 0,056-0,404). CCR2 V64I tek nükleotit değişiminde, CCR2 64I/64I (AA) genotipinin yüzdesi hastalarda %3,6 ve sağlıklı kontrollerde %3tür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p= 1,000>0,05$ ) (Tablo 4.2.3).

**Tablo 4.2.3:** Kolorektal kanserli hastalarda CCR2 V64I gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Kolorektal Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>OR %95 Güven Aralığı (CI)</b>	<b>P</b>
CCR2 V64I (rs1799864)				
GG	42,9	83,3	0,150(0,056-0,404)	$p<0,0001$
GA	53,6	10,6	9,725(3,304-28,626)	$p<0,0001$
AA	3,6	3	-	1,000*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

Tabloda seçilen genotipin, diğer tüm genotiplere karşı OR'si verilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Kolorektal hastalarda MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimine ait veriler incelendiğinde, hastalar ve sağlıklı kontroller bu tek nükleotit değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=1,000>0,05$ ) (Tablo-4.2.4).

**Tablo 4.2.4:** Kolorektal kanserli hastalarda MCP-1 A2518G gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Kolorektal Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>P</b>
MCP-1 A2518G (rs 1024611)			
AA	63,3	56,9	0,555
AG	30	33,8	0,710
GG	6,7	9,2	1,000*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Kolorektal kanserli hastalarda CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişiminde hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunurken ( $p<0,0001$ ) aynı anlamlı fark MCP-1 A2518G değişiminde gözlemlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Çalışmamıza katılan meme kanserli hastaların yaklaşık olarak %92,6sı kadın ve %7,4ü erkektir. Çalışmaya katılan hastaların yaklaşık %92,6sı 45 yaş üzerindedir. ER pozitifliği araştırılmış ve verileri mevcut olan 25 meme kanserli hastanın %72si ER(+)tir. PR pozitifliği araştırılmış ve verileri mevcut olan 24 meme kanserli hastanın %75i PR(+)tir. Hastaların T evre değerleri normal dağılım göstermektedir.

Meme kanserli hastalarda CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişimi değerlendirildiğinde, genotip dağılımı açısından kontrol grubu ve meme kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.2.5).

**Tablo 4.2.5:** Meme kanserli hastalarda CCR2 V64I gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Meme Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>P</b>
CCR2 V64I (rs1799864)			
GG	70,4	83,3	0,159
GA	22,2	10,6	0,143
AA	7,4	3,0	0,577*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Meme kanserli hastalarda MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimine ait veriler incelendiğinde, hastalar ve sağlıklı kontroller arasında bu tek nükleotit değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ancak elde edilen değer anlamlılığa çok yakındır ( $p<0,051$ ). Genotip dağılımları incelendiğinde heterozigot AG genotipi ve yabanıl tip AA genotipi dağılımı istatistiksel olarak anlamlıdır (Sırasıyla AG genotipi için  $\chi^2=5,082$ ;  $p<0,024$ , OR:2,843, %95CI: 1,129-7,160 ve AA için  $\chi^2=5,687$ ;  $p<0,017$ , OR:0,319, %95CI: 0,122-0,833) (Tablo-4.2.6).

**Tablo 4.2.6:** Meme kanserli hastalarda MCP-1 A2518G gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Meme Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>OR %95 Güven Aralęı (CI)</b>	<b>P</b>
MCP-1 A2518G (rs 1024611)				
AA	29,6	56,9	0,319(0,122-0,833)	0,017
AG	59,3	33,8	2,843(1,129-7,160)	0,024
GG	11,1	9,2	-	0,719*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

Tabloda seçilen genotipin, diğer tüm genotiplere karşı OR'si verilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Meme kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu hastalarında CCR V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişiminin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Ancak MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimi istatistiksel olarak anlamlı bir fark sınırına yakındır ( $p<0,051$ ) ve ayrıca AG ve AA genotiplerinin dağılımında anlamlı fark değerleri elde edilmiştir (sırasıyla  $p<0,024$  ve  $0,017$ ).

Çalışmamıza over kanserli 30 kadın hasta katılmıştır. Çalışmamıza katılan over kanserli kadın hastaların yaşları değerlendirildiğinde, hastaların 1/3 kadarının (10/30) 45 yaş altında olduğu tespit edilmiştir.

Over kanserli hastalarda CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişimi değerlendirildiğinde, genotip dağılımı açısından kontrol grubu ve over kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.2.7).

**Tablo 4.2.7:** Over kanserli hastalarda CCR2 V64I gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Over Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>P</b>
CCR2 V64I (rs1799864)			
GG	76,7	83,3	0,438*
GA	16,7	10,6	0,405
AA	6,7	3,0	0,587*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Over kanserli hastalarda MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimine ait veriler incelendiğinde, hastalar ve sağlıklı kontroller arasında bu tek nükleotit değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo-4.2.8).

**Tablo 4.2.8:** Over kanserli hastalarda MCP-1 A2518G gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Over Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>P</b>
MCP-1 A2518G (rs 1024611)			
AA	46,7	56,9	0,351
AG	43,3	33,8	0,373
GG	10	9,2	1,000*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Çalışmamıza katılan 23 tiroit kanserli hastanın kadın erkek dağılımına bakıldığında hastaların yaklaşık olarak %87si kadın ve %13ü erkektir. Hastaların ortalama yaşı 48,4 iken en büyük yaş değeri 75, en küçük yaş değeri ise 23tür. Hastaların BRAF mutasyon durumuna bakıldığında, hastaların %43,5 kadarında (10/23) BRAF genini kodlayan dizide mutasyon mevcuttur.

Tiroit kanserli hastalarda CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişimi değerlendirildiğinde, genotip dağılımı açısından kontrol grubu ve tiroit kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4.2.9).

**Tablo 4.2.9:** Tiroit kanserli hastalarda CCR2 V64I gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Tiroit Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>P</b>
CCR2 V64I (rs1799864)			
GG	66,7	83,3	0,119
GA	27,8	10,6	0,120*
AA	5,6	3,0	0,520*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile gerçekleştirilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

Tiroit kanserli hastalarda MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimine ait veriler incelendiğinde, yine hastalar ve sağlıklı kontroller bu tek nükleotit değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo-4.2.10).

**Tablo 4.2.10:** Tiroit kanserli hastalarda MCP-1 A2518G gen tek nükleotit değişimine ait genotip dağılımları

<b>Genotipler</b>	<b>Over Kanserli Hastalar (%)</b>	<b>Sağlıklı Kontroller (%)</b>	<b>P</b>
MCP-1 A2518G (rs 1024611)			
AA	66,7	56,9	0,457
AG	27,8	33,8	0,373
GG	5,6	9,2	1,000*

Gruplararası analiz Kikare ( $\chi^2$ ) testi ile geręekleştirilmiştir.

\* Fisher's Exact Test (2-sided)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

MCP-1, CC kemokin ailesindedir ve inflamasyonun başlatılmasında anahtar bir rol üstlenmektedir [112]. MCP-1 fibroblast hücreleri, düz kas hücreleri, endotel hücreler, monositler ve T hücreler gibi inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan birçok hücre grubu tarafından salgılanmaktadır [113]. CCR2 reseptörüne bağlanan MCP-1, kimyasal yönelmeyi ve monositlerin endotel bariyeri aşarak inflamasyon bölgesine ulaşmasını uyarır [112]. CCR2 molekülü monosit hücrelerde daimi olarak sentezlenirken, T hücrelerde yalnızca hücre aktif hale geçtikten sonra sentezi görülmektedir [114].

MCP-1 molekülünün inflamasyon durumunda rol almasına ek olarak, bazı tümörlerde de sentezinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur; özellikle özafagus, meme, over ve glioma kanserli hastaların serumlarında MCP-1 seviyesinin artmış olduğu görülmüştür [112]. Ayrıca tümör dokularında MCP-1 salınımı makrofaj infiltrasyonu ve tümör damarlaşması ile bağıntılıdır ve ayrıca bazı gruplar MCP-1 ile tümör damarlanması, erken evre relaps, ilerlemiş tümör evresi ve lenf nodülü metastazının ilişkisini göstermişlerdir [112].

MCP-1 molekülünün kanserle ilişkisinin görülmesi ve MCP-1 molekülünün CCR2 reseptörüne bağlanarak görev yapmasından dolayı bu moleküllerde ortaya çıkan varyasyonların kanserle ilişkili olabileceği hipotezimizi test etmek amacıyla solid tümürlü kanserlerden akciğer, kolorektal, meme, over ve tiroit kanserli hastalardan oluşturduğumuz havuzda CCR2 V64I değişimine neden olan tek nükleotit değişimi ile MCP-1 A2518G tek nükleotit değişiminin sıklığını araştırdık, elde ettiğimiz verileri sağlıklı kontrollerle kıyasladık.

CCR2 V64I değişimi, CCR2 molekülünü kodlayan genin 1. ekzonunun 190. pozisyonunda Guanin bazının Adenin bazına dönüşümüne neden olan tek nükleotit değişimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu tek nükleotit değişiminde valin amino asidi izolösin amino asidine dönüşmektedir [115]. CCR2, MCP-1 proteini ile beraber, CCL7, CCL8 ve CCL13 ligandlarına da afinite göstermektedir [116]. MCP-1 genindeki A-2518G tek nükleotit değişimi genin düzenleyici bölgesinde yer almaktadır. A2518G değişiminin, MCP-1 geninin transkripsiyon seviyesini etkilediği bildirilmiştir [116].

Salcedo ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada ilk kez CC kemokin ailesinden bir üyenin, MCP-1'in tümör anjiyogenezi ile direk ilgisi gösterilmiştir.

Salcedo ve arkadaşları, MCP-1 ligandının anjiyogenik etkisinin, lökositlerin ve lökositlerin ürettikleri yanıt moleküllerin olduğu bir ortamda görüldüğünü belirtmişlerdir. İmmün yetersizliği olan ve meme kanseri oluşturulmuş fare modelinde yaptıkları çalışmalarında, MCP-1 antikoru ile muamele edilen farelerin hayatta kalımlarının arttığı, mikro akciğer metastazlarının büyümesinin azaldığı gözlemlenmiştir [117].

Zhang ve ark. (2013) yaptıkları çalışmaya 134 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli hastayı dahil etmişler ve bu hastaların %79,9unda MCP-1 ekspresyonu belirlemişlerdir ve ayrıca MCP-1 ekspresyonun daha iyi hayatta kalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (p=0,018) [118].

MCP-1 ekspresyonun kanserle olan ilişkisinin gösterilmesinin ardından MCP-1 varyantlarının ve reseptörü olan CCR2 proteinin varyantlarının da kanserle olan ilişkisi de araştırılmaya başlanmıştır. Jia ve ark. (2013) yaptıkları meta analiz çalışmasına 13 vaka-kontrol çalışması, toplamda 1422 kanser vakası ile 2237 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, MCP-1 A2518G tek nükleotit değişiminin Asya kökenli bireylerde kanserle ilişkili olduğunu ancak Kafkas ırkında bu ilişkinin görülmediğini belirtmişlerdir [119]. Da ve ark. (2013) yaptıkları meta analiz çalışmasına ise 19 vaka-kontrol çalışması, toplamda 4162 vaka ve 5173 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Da ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucuna göre ise, MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimi, Kafkas ırkında sindirim sistemi kanserleri ve kanser oluşumu ile ilişkili bulunmuştur [120]. Cho ve ark. (2013) yaptıkları meta analiz çalışmasında, CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişiminin Asya kökenli bireylerde kanser gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir [121].

Köksal ve ark. (2012), 67 akciğer kanserli hasta ile 57 sağlıklı kontrolü dahil ettikleri çalışmalarında, MCP-1 A2518G ve CCR2 V64I tek nükleotit değişimlerinin akciğer kanserine yatkınlık ve akciğer kanserinde metastazda rol oynamadığını rapor etmişlerdir [122].

Çalışmamıza katılan 28 akciğer kanserli hasta ile 66 sağlıklı kontrolün CCR2 V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişimleri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,0001). Ayrıca, CCR2 V64I tek nükleotit değişiminde CCR2 wt/64I (GA) genotipi bakımından ( $\chi^2=19,797$ ; p<0,0001, OR:9,833, %95CI: 3,276-29,519) ve CCR2 wt/wt (GG) genotipi bakımından ( $\chi^2=20,910$ ; p<0,0001, OR: 0,106, %95CI: 0,038-0,298) hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki

fark yine istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Çalışmamızda, Köksal ve ark. (2012) [122] yaptıkları çalışmanın aksine CCR2 V64I değişimine neden olan tek nükleotit değişimi ile akciğer kanseri arasında oldukça anlamlı bir ilişki görülmüştür.

Çalışmamızın sonuçlarına göre CCR2 V64I değişimi, wt/64I genotipi ve wt/wt genotipi akciğer kanseri ile ileri düzeyde ilişkilidir. CCR2 WT/64I genotipinin OR değerine bakıldığında (OR:9,833), bu genotipi taşımanın akciğer kanseri riskini 9,833 kata kadar arttırdığı görülebilir. Çalışmamızda, CCR2 64I/64I (AA) genotipinin akciğer kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,358>0,05$ ).

Çalışmamıza katılan akciğer kanserli hastalarda, MCP-1 A2518G tek nükleotit değişiminin akciğer kanseri ile ilişkisi araştırılmış ancak anlamlı bir ilişkisinin olduğu gözlemlenmemiştir ( $p=0,173$ ). Çalışmamızda Jia ve ark. (2013) [119] ve Köksal ve ark. (2012) [122] çalışmaları ile paralel olarak Kafkas ırkında MCP-1 ile akciğer kanseri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Kolorektal kanserler ile kemokinlerin ve kemokin reseptörlerinin ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında, Kim ve ark. (2005) hasta örneklerinden elde edilen hücreler ile CRC hücre hattını kullandıkları çalışmalarında, CXCR4 kemokinin tümörlerden elde edilen örneklerdeki ekspresyonunun yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [123]. Farklı bir çalışmada farklı tümör hücrelerinin MCP-1 proteinini yüksek düzeyde salgılaması sağlandığında, anti-tümör etkisi gözlemlenmiştir [124].

Kolorektal kanserlerde kemokinlerle yapılan çalışmalar için literatür taraması yapıldığında, CCR2 V64I ve MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimlerinin incelendiği, frekanslarının çalışıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız kolorektal kanserlerde CCR2 V64I ve MCP-1 A2518G tek nükleotit değişimlerinin incelendiği ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır.

Çalışmamıza katılan 34 kolorektal kanserli hastanın CCR V64I değişimine sebep olan tek nükleotit değişimi değerlendirildiğinde, genotip dağılımı açısından kontrol grubu ve kolorektal kanserli hastalar arasında istatistiksel olarak ilere derecede anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,0001$ ). Ayrıca, CCR2 wt/64I (GA) genotipinin kolorektal kanserle ilişkisine bakıldığında yine istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlılık vardır ( $\chi^2=20,245$ ;  $p<0,0001$ , OR:9,725, %95CI: 3,304-28,626). Ayrıca, CCR2 wt/wt (GG)



genotipinin kolorektal kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki farkı yine istatistiksel olarak anlamlıdır ( $\chi^2=15,732$ ;  $p<0,0001$ , OR:0,150, %95CI: 0,056-0,404).

Çalışmamızın sonuçlarına göre CCR2 V64I değişimi, wt/64I genotipi ve wt/wt genotipi akciğer kanserinde olduğu gibi kolorektal kanser ile de ilişkili bulunmuştur. CCR2 wt/64I genotipinin OR değerine bakıldığında (OR:9,725), bu genotipin hastalık riskini 9,725 kata kadar arttırdığı görülebilir. Çalışmamızda, CCR2 64I/64I (AA) genotipinin kolorektal kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasındaki farkı ile MCP-1 A2518G tek nükleotit değişiminin hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p= 1,000$ );  $p=1,000$  değerine bakılarak kolorektal kanserli olmak ve CCR2 64I/ 64I genotipine sahip olmanın veya MCP-1 A2518G tek nükleotit değişiminin incelendiği durumun ayırık durumlar olduğu söylenebilir.

Valkovic ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada, MCP-1 ekspresyonunun meme kanserinde tümör ilişkili makrofaj infiltrasyonu, kötü prognoz ve tümör anjigenezi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [125]. Lu ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada, CCL2 ekspresyon eden meme kanseri hücrelerinin, akciğer ve kemik metastazları için hücre kolonileri oluşturabilmesi için monosit kökenli stromal hücrelerden CCR2 reseptörüne sahip olanlar ile etkileştiğini göstermişlerdir [126]. Banin-Hirata ve ark. (2013), CCR2 V64I değişiminin meme kanseri ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarına 113 meme kanseri hastası ile 180 sağlıklı kontrolü dahil etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda ise, CCR2 V64I değişiminin meme kanserine yatkınlığa sebep olmadığını ve ayrıca kötü prognoz ile ilişkili olmadığını rapor etmişlerdir [127].

27 meme kanserli hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda, Banin-Hirata ve arkadaşlarının [127] yaptıkları çalışmaya benzer şekilde, CCR2 V64I değişimi ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

CCL2 (MCP-1) proteininin meme kanserinde, CCL5 ile birlikte tümörleşme öncesi inflamatuvar aktivitelerden sorumlu olduğunu işaret eden çalışmalar [129] mevcut olsa da, MCP-1 A2518G değişiminin meme kanseri ile ilişkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu kapsamda çalışmamız, MCP-1 A2518G ile meme kanseri ilişkisini inceleyen ilk çalışma niteliğindedir.

Çalışmamızın sonucunda, MCP-1 A2518G tek nükleotit değişiminin meme kanseri ile ilişkisi anlamlılık sınırını çok yakındır ( $p=0,051$ ). Ayrıca, genotip dağılımları incelendiğinde heterozigot AG genotipi ve yabanıl tip AA genotipi dağılımı, meme kanserli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırıldığında, aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlıdır (Sırasıyla AG genotipi için  $\chi^2=5,082$ ;  $p<0,024$ , OR:2,843, %95CI: 1,129-7,160 ve AA için  $\chi^2=5,687$ ;  $p<0,017$ , OR:0,319, %95CI: 0,122-0,833). MCP-1 heterozigot AG genotipinin, meme kanseri riskini 2 kata kadar arttırdığı söylenebilir.

Over kanseri en önemli jinekolojik kanserler arasındadır [65]. Over kanseri ile kemokinlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda, tümör ilişkili makrofaj infiltrasyonunun, CCR2 negatif olan hasta örneklerinde makrofaj kaynaklı sitokin haberleşmesinin azaltılması ile engellenebileceğini bildirilmiştir [129]. Jinekolojik kanserlerden bir diğeri olan endometrium kanserinde Attar ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada, 50 endometrium kanserli hasta ile 211 sağlıklı kontrolde CCR2 V64I ve MCP-1 A2518G değişimleri ile endometrium kanserinin ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda, MCP-1 GG genotipinin hastalık riskini 6,7 kat arttırdığını ve A allelinin 7,14 kat daha az riskle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Yine, CCR2 wt/wt genotipi taşımanın endometrium kanseri için 4,16 kat daha az risk anlamına geldiğini belirtmişlerdir [130]. Diğer bir jinekolojik kanser olan serviks kanserinin CCR2 V64I değişimi ile ilişkisinin Afrika popülasyonunda incelendiği çalışmada Chattarjee ve ark. (2010), serviks tanısı almış 446 kadın hasta ile 1432 sağlıklı kontrol ile çalışmışlardır. Çalışmalarının sonucunda, CCR2 64I varyantının serviks kanseri ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir [131].

Çalışmamızda daha önce jinekolojik kanserlerden CCR2 V64I varyantı ve MCP-1 A2518G varyantının ilişkisinin araştırılmadığı over kanseri incelemiştir. Toplamda 30 over kanseri vakasının dahil edildiği çalışmamızda, CCR2 64I varyantının ve MCP-1 A2518G değişimin over kanseri ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir.

CCL2 proteinin N-ucu, glutamil siklazlar ile piroglutamat (pE) kalıntısına dönüştürülmektedir. Solid tümörlerden grubundan olan tiroit kanserinde, pECCL2 molekülünün inhibe edilmesi ile tiroit kanseri metastazının engellenebileceği bildirilmiştir [132]. Ryder ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada, CCR2 eksprese eden hücrelerin papiller tiroit kanserlerde hedef alınması ile tümör ilişkili makrofaj aktivitesinin ve kanser ilerleyişinin bozulduğu rapor edilmiştir [133]. Bu amaçla solid tümürlü kanserlerde CCR2 V64I ve MCP-1 A2518G varyantları ile hastalık ilişkisini araştırdığımız bu çalışmaya, tiroit kanserli hastaları da dahil ettik. Çalışmamız tiroit kanserli hastalarda CCR2 V64I varyantı ve MCP-1 A2518G varyantının, hastalık ile ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma niteliği taşımaktadır. Çalışmamızda tiroit kanseri ile

CCR2 V64I varyantı ile MCP-1 A2518G varyantı ile ilişkisini gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Sonuç olarak diyebiliriz ki, çalışmamız solid tümörlü kanserlerde CCR2 V64I varyantı ile MCP-1 A2518G varyantı ilişkisini inceleyen ön ve genel bir çalışma niteliğindedir. Bu çalışmanın sonucunda kolorektal kanser ve akciğer kanseri ile CCR2 V64I varyantı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki gözlenmiştir. Meme kanseri ile MCP-1 A2518G varyantı AG ve AA genotipleri arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmanın devamında, CCR2 V64I varyantının kolorektal kanser ile meme kanserinde hangi yollara etki ederek kanser risk faktörünü araştırdığı araştırılabilir. Yine meme kanserinde, genin kodlayan bölgesinde yer alan MCP-1 A2518G değişiminin [115], gen ürününde nasıl bir değişiklik yaptığı ve bu değişikliğin meme kanserinde patogenezinde nasıl bir rol üstlendiği araştırılabilecek konular arasındadır.

## KAYNAKLAR

1. Mohan M, Textbook of Pathology 4th ed. Jaypee Publications, New Delhi, 177-180, 2002.
2. <http://www.healthlink.mcw.edu/article/926231482.html>
3. Jemal A, Bray F, Center M.M, ve ark. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 61: 69–90, 2011. doi: 10.3322/caac.20107.
4. Baring C.C, Squires T.S, Tang T. Cancer Statistics 1993. CA Cancer J Clin.; 43: 4-26, 1993.
5. Greenlee R.T, Murray T, Bolden S. Cancer Statistics, 2000. CA Cancer J Clin; 50: 7-33, 2000.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, ve ark. Cancer statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians; 63: 11–30, 2013. doi: 10.3322/caac.21166.
7. Smith H, Kammerer-Doak D, Barbo D, Sarto G. Hormone Replacement Therapy in the Menopause: A Pro Opinion. CA-A Cancer Journal for Clinicians; 46: 343, 1996.
8. Cady B, Steele G, Morrow M, ve ark. Evaluation of common breast problems: Guidance for primary care providers. CA-A Cancer Journal for Clinicians; 48: 49-61, 1998.
9. Costanza M.E. Epidemiology and risk factors for breast cancer. In: UpToDate; 9: 2-3, 2001.
10. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. N Eng J Med; 346: 1660-1661, 2002.
11. Malone K.E, Daling J.R, Thompson J.D, O'Brien C.A, Francisko L.V, Ostrander E.A. BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: analysis in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. JAMA; 279: 922-929, 1998.
12. Hoskins K, Stopfer J, Calzone K, ve ark. Assesment and counseling for women with a family history of breast cancer. A Guide for Clinicians. JAMA; 273: 577-585, 1995.
13. Greene M.H. Genetics of Breast Cancer. Mayo Clin Proc; 72: 54-65, 1997.
14. Baan R., Straif K., Grosse Y., et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. Lancet Oncol. (2007); 8: 292-293.

15. Key J, Hodgson S, Omar R.Z, ve ark. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control*; 17: 759-770, 2006.
16. Vecchia C.L, Giordano S.H, Hortobagyi G.N, ve ark. Overweight, Obesity, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: Interlocking Pieces of the Puzzle. *The Oncologist*; 16: 726–729, 2011.
17. Giri D.D, Dundas S.A.C, Nothingam J.F, ve ark. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology*; 574-84, 1989.
18. Tavanssol F. *Pathology of the breast*. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 52-53, 1999.
19. Slamon D, Eiermann W, Robert N, ve ark. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 365: 1273-83, 2011.
20. Jemal A, Siege R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M.J. Cancer Statistics. *Cancer J Clin*; 58: 225-249, 2009.
21. Hawk E.T, Levin B. Cancer Prevention. *J Clin Oncol*; 23: 378-391, 2005.
22. Hamilton S.R, Bosman F.T, Boffetta P, ve ark. Carcinoma of the colon and rectum. In: *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. Lyon: IARC Press: 134-46, 2010.
23. Compton C.C, Fielding L.P, Burgart L.J, ve ark. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*; 124: 979-94, 2000.
24. Potter J.D. Colorectal Cancer: Molecules and Populations. *J Natl Cancer Ins*; 91: 916-932, 1999.
25. Slattery J.L. Diet, Lifestyle, and Colon Cancer. *Semin Gastrointest Dis*; 11: 1142-1146, 2000.
26. Huxley R.R, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr C.L, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J cancer*; 125: 171-180, 2009.
27. Slattery M.L, Fitzpatrick F.A. Convergence of hormones, inflammation, and energy-related factors: a novel pathway of cancer etiology. *Cancer Prev Res*; 2: 922-930, 2009.

28. Taylor D.P, Burt R.W, Williams M.S, Haung P.J, Cannon-Albright L.A. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*; 138: 877-885, 2010.
29. Kerber R.A, Neklason D.W, Samowitz W.S, Burt R.W. Frequency of familial colon cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) in a large population database. *Fam Cancer*; 4: 239-244, 2005.
30. Vasen H.F, Mecklin J.P, Khan P.M, Lynch H.T. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*; 34: 424-425, 1991.
31. Aaltonen L.A, Salovaara R, Kristo P, ve ark. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med*; 338: 1481-1487, 1998.
32. Aaltonen L.A, Petlomaki P, Mecklin J.P, ve ark. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res*; 54: 1645-1648, 1994.
33. Kinzler K.W., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*; 87: 159-170, 1996.
34. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, ve ark. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*; 66: 589-600, 1991.
35. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, ve ark. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet*; 1: 229-233, 1992.
36. Chan T.L, Zhao W, Cancer Genome Project, Leung S.Y, Yuen S.T. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res*; 63: 4878-4881, 2003.
37. Fidaner C, Eser S.Y, Parkin D.M. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*; 37: 83-92, 2001.
38. Spiro S.G, Porter J.C. Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med*; 166: 1166-1196, 2002.
39. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer*; 33: 203-211, 2001.
40. Travis W.D, Travis L.B, Devesa S.S. Lung cancer. *Cancer*; 75:191-202, 1995.
41. Patz E.F. Jr. Imaging bronchogenic carcinoma. *Chest*; 117: 90-95, 2000.

42. Midthun D.E, Jett J.R. Clinical presentation of lung cancer. In: Lung Cancer: Principles and Practice. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven: 421, 1996.
43. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan A, Acıtaş M.G, Kömürcüoğlu B. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C; eds. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. Toraks Kitapları, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi: 17-22, 1999.
44. Bilello K.S, Murin S, Matthay R.A. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. Clin Chest Med; 23:1-25, 2002.
45. Omenn G.S, Merchant J, Boatmann E, Dement J.M, Kuschner M, Nicholson W, ve ark. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect; 70: 51-56, 1986.
46. Radzikowska E, Raszkowski K, Glaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. Lung Cancer; 33: 203-211, 2001.
47. Fraumeni J.F. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. J Natl Cancer Inst; 55(5): 1039-1046, 1975.
48. Köktürk N, Erel-Kırışçıoğlu C, Öztürk C. Akciğer Kanseri Moleküler Biyolojisi. Solunum; 5(3): 127-138, 2003.
49. Field J.K. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular-pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung Tumors fundamental biology and clinical management. New York, Marcel Dekker Inc; 287-302, 1999.
50. DeLellis R.A, Lloyd R.V, Heitz P.U, Eng C. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs IARC Press, Lyon 2004.
51. Davies L, Welch H.G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. Journal of American Medical Association; 295: 2164–2167, 2006.
52. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, ve ark. Cancer mortality in Europe. Annals of Oncology; 21:1323–1360, 2010.
53. Tan G.H, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann Intern Med; 126: 226, 1997.
54. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M.J. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J. Clin; 56(2): 106–130, 2006.

55. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*; 6 (11): 1771–1779, 2010.
56. Hedinger C, Williams E.D, Sobin L.H. The WHO histological classification of thyroid tumors: A commentary on the second edition. *Cancer*; 63: 908-911, 1989.
57. Albores-Saavedra J, Gorraez-de-la-Mora T, Torre-Rendon F, Gould E. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid: A previously unrecognized variant of thyroid carcinoma. *Hum Pathol*; 21: 1151-1155, 1990.
58. Harach H.R, Williams G.T, Williams E.D. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm *Histopathology*; 25: 549–561, 1994.
59. Plail R.O, Bussey H.J.R, Glazer G, Thomson J.P.S. Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid. *Br J Surg*; 74: 377–380, 1987.
60. Zeki K, Spambalg D, Sharifi N, Gonsky R, Fagin J.A. Mutations of the adenomatous polyposis coli gene in sporadic thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab*; 79: 1317–1321, 1994.
61. Nikiforoy Y.E, Fagin J.A. Risk Factors for Thyroid Cancer. *TEM*; 8(1): 20-25, 1994.
62. Belfiore A, La Rosa G.L, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneri R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from an iodine deficient area. *Cancer*; 60: 3096-3102, 1987.
63. Doruk A, Tok E, Karabacak T, Ertunç D, Durukan H, Aban M, Dilek S. Görülme Yaşına Göre Over Kanserinin Histopatolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*; 10(3): 68-71, 2007.
64. Runnebaum I.B, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol*; 127: 73-79, 2001.
65. Rosen D.G, Yang G, Liu G, Mercado-Urbe I, Chang B, Xiao X, Zheng J, Xue F.X, Liu J. Ovarian cancer: pathology, biology, and disease models. *Front Biosci*; 14: 2089–2102, 2009.
66. Pınar G, Algier L, Doğan N, Kaya N. Jinekolojik Kanserli Bireylerde Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *UHOD*; 4(18): 208-216, 2008.
67. Oosterwijk J.C, de Vries J, Mourits M.J, de Bock G.H. Genetic testing and familial implications in breast-ovarian cancer families. *Maturitas*; 78(4): 252–257, 2014.



68. Fernandez E.J, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*; 42:469–99, 2002.
69. Murphy P.M, Baggiolini M, Charo I.F, Hebert C.A, Horuk R, Matsushima K, Miller L.H, Oppenheim J.J, Power C.A. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors. *Pharmacol Rev*; 52:145–76, 2000.
70. Oppenheim J.J, Howard O.M.Z, Goetzl E. Chemotactic factors, neuropeptides, and other ligands for seven transmembrane receptors. In: *Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defence*, London: Academic Press; 985–1021, 2000.
71. Abbas A.K, Lichtman A.H. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System (Second Edition)*. Elsevier All Rights Reserved, 2004.
72. Streiter R.M, Polverini P.J, Kunkel S.L, Arenberg D.A, Burdick M.D, Kasper J, Dzuiba J, Van Damme J, Walz A, Marriott D, Chan S.Y, Rocznik S, Shanafelt A.B. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J Biol Chem*; 270:27348–56, 1995.
73. White M.V, Yoshimura T, Hook W, Kaliner M.A, Leonard E.J. Neutrophil attractant/activation protein-1 (NAP-1) causes human basophil histamine release. *Immunol Lett*; 22:151–154, 1989.
74. Warringa R.A, Koenderman L, Kok P.T, Kreukniet J, Bruijnzeel P.L.B. Modulation and induction of eosinophil chemotaxis by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *Blood*; 77:2694–700, 1993.
75. Larsen C.G, Anderson A.O, Appella E, Oppenheim J.J, Matsushima K. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science*; 243: 1464–1466, 1989.
76. Wang D, Richmond A. NF- $\kappa$ B activation by the CXC chemokine, MGSA/GRO $\alpha$ , involves the MEKK1/p38 MAP kinase pathway. *J Biol Chem*; 276:3650-3659, 2000.
77. Vaddi K, Keller M, Newton R.C. *The chemokine factsbook*. London: Academic Press; 1997.
78. Dunstan C.A.N, Salafranca M.N, Adhikari S, Xia Y, Feng L, Harrison J.K. Identification of two rat genes orthologous to the human interleukin-8 receptors. *J Biol Chem*; 271: 32770–32776, 1996.
79. Taylor ve Swift. *Color Atlas of Immunology*. ABD, 2004.

80. Lee J, Cacalano G, Camerato T, Toy K, Moore M.W, Wood W.I. Chemokine binding and activities mediated by the Mouse IL-8 receptor. *J Immunol*; 155: 2158–2164, 1995.
81. Daly T.J, LaRosa G.H, Dolich S, Maione T.E, Cooper S, Broxmeyer H.E. High activity suppression of myeloid progenitor proliferation by chimeric mutants of interleukin 8 and platelet factor 4. *J Biol Chem*; 270: 23282–23292, 1995.
82. Gengrinovitch S, Greenberg S.M, Cohen T, Gitaygoren H, Rockwell P, Maione T.E, Levi B.Z, Neufeld G. Platelet factor-IV inhibits the mitogenic activity of VEGF(121) and VEGF(165) using several concurrent mechanisms. *J Biol Chem*; 270: 15059–15065, 1995.
83. Crisi G.M, Katz I.R, Zucker M.B, Thorbecke G.J. Induction of inhibitory activity for B cell differentiation in human CD8 T cells with pokeweed mitogen, dimaprit, and cAMP upregulating agents: countersuppressive effect of platelet factor 4. *Cell Immunol*; 172: 205-216, 1996.
84. Cole K.E, Strick C.A, Paradis T.J, Ogbourne K.T, Loetscher M, Gladue R.P, Lin W, Boyd J.G, Moser B, Wood D.E, Sahagan B.G, Neote K. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *J Exp Med*; 187: 2009–20021, 1998.
85. Keane M.P, Arenberg D.A, Moore B.B, Addison C.L, Strieter R.M. CXC chemokines and angiogenesis/angiostasis. *P Assoc Am Physician*; 110:288-296, 1998.
86. Gunn M.D, Ngo V.N, Ansel K.M, Ekland E.H, Cyster J.G, Williams L.T. A B-cell-homing chemokine made in lymphoid follicles activates Burkitt's lymphoma receptor-1. *Nature*; 391:799–803, 1998.
87. Legler D.F, Loetscher M, Roos R.S, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Moser B. B cell-attracting chemokine 1, a human CXC chemokine expressed in lymphoid tissues, selectively attracts B lymphocytes via BLR1/CXCR5. *J Exp Med*; 187: 655–660, 1998.
88. Wilbanks A, Zondlo S.C, Murphy K, Mak S, Soler D, Langdon P, Andrew D.P, Wu L, Briskin M. Expression cloning of the STRL33/BONZO/TYMSTR ligand reveals elements of CC, CXC, and CX3C chemokines. *J Immunol*; 166:5145–54, 2001.
89. Hromas R, Broxmeyer H.E, Kim C, Nakshatri H, Christopherson K, Azam M, Hou Y.H. Cloning of BRAK, a novel divergent CXC chemokine preferentially expressed in normal versus malignant cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 255:703–706, 1999.

90. Kurth I, Willimann K, Schaerli P, Hunziker T, Clark-Lewis I, Moser B. Monocyte selectivity and tissue localization suggests a role for breast and kidney-expressed chemokine (BRAK) in macrophage development. *J Exp Med*; 194:855–861, 2001.
91. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, Florio T, Schettini G. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Frontiers Neuroend*; 22:147–184, 2001.
92. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, Takakura N, Nishikawa S, Kitamura Y, Yoshida N, Kikutani H, Kishimoto T. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone-marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1. *Nature*; 382: 635–638 1996.
93. Wang W, Soto H, Oldham E.R, Buchanan M.E, Homey B, Catron D, Jenkins N, Copeland N.G, Gilbert D.J, Nguyen N, Abrams J, Kershenovich D, Smith K, McClanahan T, Vicari A.P, Zlotnik A. Identification of a Novel Chemokine (CCL28), which Binds CCR10 (GPR2). *J Biol Chem*; 275: 22313–22323, 2000.
94. Luster A.D, Rothenberg M.E. Role of the monocyte chemoattractant protein and eotaxin subfamily of chemokines in allergic inflammation. *J Leukoc Biol*; 62:620–33, 1997.
95. Rollins B.J. MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, and MCP-5. In: *Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defence*, London: Academic Press; 1145–1160, 2000.
96. Forssmann U, Ugucioni M, Loetscher P, Dahinden CA, Langen H, Thelen M, Baggiolini M. Eotaxin-2, a novel CC chemokine that is selective for the chemokine receptor CCR3, and acts like eotaxin on human eosinophil and basophil leukocytes. *J Exp Med*; 185: 2171–2176, 1997.
97. Roos R.S, Loetscher M, Legler D.F, Clark-Lewis I, Baggiolini M, Moser B. Identification of CCR8, the receptor for the human CC chemokine I-309. *J Biol Chem*; 272: 17251–17264, 1997.
98. Kitaura M, Suzuki N, Imai T, Takagi S, Suzuki R, Nakajima T, Hirai K, Nomiyama H, Yoshie O. Molecular cloning of a novel human CC chemokine (Eotaxin-3) that is a functional ligand of CC chemokine receptor 3. *J Biol Chem*; 274: 27975-27980, 1999.
99. Shinkai A, Yoshisue H, Koike M, Shoji E, Nakagawa S, Saito A, Takeda T, Imabeppu S, Kato Y, Hanai N, Anazawa H, Kuga T, Nishi T. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol*; 163:1602-1610, 1990.

100. Dunphy J, Horvath A, Barcham G, Balic A, Bischof R, Meeusen E. Isolation, characterisation and expression of mRNAs encoding the ovine CC chemokines, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 alpha and -2. *Vet Immunol Immunopath*; 82: 153–164, 2001.
101. Hedrick J.A, Helms A, Vicari A, Zlotnik A. Characterisation of a novel CC chemokine, HCC-4, whose expression is increased by interleukin-10. *Blood*; 91: 4242-4247, 1998.
102. Berger M.S, Taub D.D, Orlofsky A, Kleyman T.R, Coupaye-Gerard B, Eisner D, Cohen S.A. The chemokine C10: immunological and functional analysis of the sequence encoded by the novel second exon. *Cytokine*; 8: 439–447, 1996.
103. Asensio V.C, Lassmann S, Pagenstecher A, Stevensen S.C, Henriksen S.J, Campbell I.L. C10 is a novel chemokine expressed in experimental inflammatory demyelinating disorders that promotes recruitment of macrophages to the central nervous system. *Am J Pathol*; 154:1181–1191, 1990.
104. Hogaboam C.M, Gallinat C.S, Taub D.D, Strieter R.M, Kunkel S.L, Lukacs N.W. Immunomodulatory role of C10 chemokine in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Immunol*; 162: 6071–6079, 1999.
105. Youn B.S, Zhang S.M, Broxmeyer H.E, Cooper S, Antol K, Fraser M, Kwon B.S. Characterization of CK beta 8 and CK beta 8-1: two alternatively spliced forms of human betachemokine, chemoattractants for neutrophils, monocytes, and lymphocytes, and potent agonists at CC chemokine receptor 1. *Blood*; 91: 3118–3126, 1998.
106. Bazan J.F, Bacon K.B, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, Greaves D.R, Zlotnik A, Schall TJ. A new class of membranebound chemokine with a CX(3)C motif. *Nature*; 385: 640–644, 1997.
107. Yoshida T, Imai T, Takagi S, Nishimura M, Ishikawa I, Yaoi T, Yoshie O. Structure and expression of two highly related genes encoding SCM-1 human lymphotactin. *FEBS Lett*; 395:82–88, 1996.
108. Basu S, Schaefer T.M, Ghosh M, Fuller C.L, Reinhart T.A. Molecular cloning and sequencing of 25 different rhesus macaque chemokine cDNAs reveals evolutionary conservation among C, CC, CXC, and CX3C families of chemokines. *Cytokine*; 18: 140-148, 2002.
109. Pan Y, Lloyd C, Zhou H, Dolich S, Deeds J, Gonzalo J.A, Vath J, Gosselin M, Ma J.Y, Dussault B, Woolf E, Alperin G, Culpepper J, GutierrezRamos J.C, Gearing D.

Neurotactin, a membrane-anchored chemokine upregulated in brain inflammation. *Nature*; 387: 611–617, 1997.

110. Rossi D.L, Hardiman G, Copeland N.G, Gilbert D.J, Jenkins N, Zlotnik A, Bazan JF. Cloning and characterization of a new type of mouse chemokine. *Genomics*; 47: 163–170, 1998.

111. Combadiere C, Gao J, Tiffany H.L, Murphy P.M. Gene cloning, RNA distribution, and functional expression of mCX3CR1, a mouse chemotactic receptor for the CX3C chemokine fractalkine. *Biochem Biophys Res Commun*; 253: 728–732, 1998.

112. O’Hayre M, Salanga C.L, Handel T.M, Allen S.J. Chemokines and cancer: migration, intracellular signaling and intercellular communication in the microenvironment. *Biochem J*; 409: 625-649, 2008.

113. Conti P, DiGiacchino M. MCP-1 and RANTES are mediators of acute and chronic inflammation. *Allergy Asthma Proc*; 22: 133-137, 2001.

114. Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser B. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. *J Exp Med*; 184: 569-577, 1996.

115. Abdi R, Iran T.B, Sahagun-Ruiz A, Murphy P.M, Brenner B.M, Milford E.L, McDermott D.H. Chemokine receptor polymorphism and risk of acute rejection in human renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 13: 754- 758, 2002.

116. Kouyama K, Miyake K, Zenibayashi M, Hirota Y, Teranishi T, Tamori Y ve ark. Association of Serum MCP-1 Concentration and MCP-1 Polymorphism with Insulin Resistance in Japanese Individuals with Obese type 2 Diabetes. *Kobe J. Med. Sci*; 53(6): 345-354, 2007.

117. Salcedo R, Ponce M.L, Young H.A, Wasserman K, Ward J.M, Kleinman H.K, Oppenheim J.J, Murphy W.J. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression. *Blood*; 96(1): 34-40, 2000.

118. Zhang X.W, Qin X, Qin C.Y, Yin Y.L, Chen Y, Zhu H.L. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 and CC chemokine receptor 2 in non-small cell lung cancer and its significance. *Cancer Immunol Immunother*; 62(3): 563-570, 2013.

119. Jia L.Q, Shen Y.C, Guo S.J, Hu Q.J, Pang C.S, Wang T, Chen L, Wen F.Q. The 2518 A/G Polymorphism in the MCP-1 Gene and Cancer Risk: A Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*; 14: 3575-3579, 2013.

120. Da L.S, Zhang Y, Zhang S, Qian Y.C, Zhang Q, Jiang F. Xu L. Association between MCP-1 -2518A/G Polymorphism and Cancer Risk: Evidence from 19 Case-Control Studies. PLoS ONE 8(12): e82855. doi:10.1371/journal.pone.0082855.
121. Cho Y.A, Kim J. Association of polymorphisms in the MCP-1 and CCR2 genes with the risk of cancer: A meta-analysis. Cytokine; 64(1): 213-220, 2013.
122. Köksal B, Arslan S, Küçük-Kurtulgan H, Sezgin İ, Yılmaz M. Akciğer Kanseri Hastalarda CCR2 V64I ve MCP-1 -2518A/G Gen Polimorfizm Frekanslarının Araştırılması. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi, Ege Üniversitesi, İzmir, Türkiye, 03–07 Eylül 2012.
123. Kim J, Takeuchi H, Lam S.T, Turner R.R, Wang H.J, Kuo C, Foshag L, Bilchik A.J, Hoon D.S. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. J Clin Oncol; 23(12): 2744-2753, 2005.
124. Roolins B.J. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression. European Journal of Cancer; 42: 760–767, 2000.
125. Valkovic T, Dobrila F, Melato M, Sasso F, Rizzardi C, Jonjic N. Correlation between vascular endothelial growth factor, angiogenesis, and tumor-associated macrophages in invasive ductal breast carcinoma. Virchows Arch; 440: 583–588, 2002.
126. Lu X, Kang Y. Chemokine (C-C motif) ligand 2 engages CCR2+ stromal cells of monocytic origin to promote breast cancer metastasis to lung and bone. J Biol Chem; 284(42): 29087-29096, 2009.
127. Banin-Hirata B.K, Losi-Guembaroviski R, Oda J.M.M, Oliveira C.E.C, Ozawa P.M.M, Ariza C.B, Dias F.L, Almeida F.C, Zago-Campos C, Watanabe M.A.E. Association study between C-C chemokine receptor-2 (CCR2) and -5 (CCR5) polymorphisms and breast cancer susceptibility. Resumos do 59. Congresso Brasileiro de Genética, 16-19 September 2013.
128. Soria G ve Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer. Cancer Letters; 267(2): 271-285, 2008.
129. Sica A, Saccani A, Bottazzi B, Bernasconi S, Allevena P, Gaetano B, Fei F, LaRosa G, Scotton C, Balkwill F, Mantovani A. Defective Expression of the Monocyte Chemotactic Protein-1 Receptor CCR2 in Macrophages Associated with Human Ovarian Carcinoma. The Journal of Immunology; 164(2): 733-738, 2000.

130. Attar R, Agachan B, Bulgurcuoglu-Kuran S, Cacina C, Sozen S, Yurdum L.M, Attar E, Isbir T. Association of CCL2 and CCR2 Gene Variants with Endometrial Cancer in Turkish Women. *in vivo*; 24: 243-248, 2010.
131. Chatterjee K, Dandara C, Hoffman M, Williamson A.L. CCR2-V64I polymorphism is associated with increased risk of cervical cancer but not with HPV infection or pre-cancerous lesions in African women. *BMC Cancer*; 10: 278, 2010.
132. Kehlen A, Haegele M, Menge K, Gans K, Immel U.D, Hoang-Vu C, Klonisch T, Demuth H.U. Role of glutaminyl cyclases in thyroid carcinomas. *Endocr Relat Cancer*; 20: 79-90, 2013.
133. Ryder M, Gild M, Hohl T.M, Pamer E, Knauf J, Ghossein R, Joyce J.A, Fagin J.A. Genetic and Pharmacological Targeting of CSF-1/CSF-1R Inhibits Tumor-Associated Macrophages and Impairs BRAF-Induced Thyroid Cancer Progression. *PLoS ONE* 8(1): e54302. doi:10.1371/journal.pone.0054302.

# HAM VERİLER

HASTA \* CCR2 Crosstabulation

			CCR2			Total
			wt/wt	wt/64I	64I/64I	
HASTA	Meme Kanseri	Count	19	6	2	27
		% within HASTA	70,4%	22,2%	7,4%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	56	8	2	66
		% within HASTA	84,8%	12,1%	3,0%	100,0%
Total		Count	75	14	4	93
		% within HASTA	80,6%	15,1%	4,3%	100,0%

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,650	2	0,266
Likelihood Ratio	2,492	2	0,288
Linear-by-Linear Association	2,528	1	0,112
N of Valid Cases	93		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,16.

HASTA \* HTyalnızCCR2 Crosstabulation

			HTyalnızCCR2		Total
			wt/64I	wt/wt ve 64I/64I	
HASTA	Meme Kanseri	Count	6	21	27
		% within HASTA	22,2%	77,8%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	7	59	66
		% within HASTA	10,6%	89,4%	100,0%
Total		Count	13	80	93
		% within HASTA	14,0%	86,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,150	1	0,143	0,188	0,129
Continuity Correction(a)	1,293	1	0,256		
Likelihood Ratio	2,004	1	0,157		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	2,127	1	0,145		
N of Valid Cases	93				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,77.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Meme Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	2,408	0,726	7,986
For cohort HTyalnızCCR2 = wt/64I	2,095	0,775	5,663
For cohort HTyalnızCCR2 = wt/wt ve 64I/64I	0,870	0,700	1,082
N of Valid Cases	93		



**HASTA \* WTyalnızCCR2 Crosstabulation**

			WTyalnızCCR2		Total
			wt/wt	wt/64I ve 64I/64I	
HASTA	Meme Kanseri	Count	19	8	27
		% within HASTA	70,4%	29,6%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	55	11	66
		% within HASTA	83,3%	16,7%	100,0%
Total		Count	74	19	93
		% within HASTA	79,6%	20,4%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,981	1	0,159		
Continuity Correction(a)	1,264	1	0,261		
Likelihood Ratio	1,884	1	0,170		
Fisher's Exact Test				0,169	0,131
Linear-by-Linear Association	1,959	1	0,162		
N of Valid Cases	93				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,52.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Meme Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,475	0,166	1,357
For cohort WTyalnızCCR2 = wt/wt	0,844	0,646	1,103
For cohort WTyalnızCCR2 = wt/64I ve 64I/64I	1,778	0,804	3,929
N of Valid Cases	93		

**HASTA \* MUTyalnızCCR2 Crosstabulation**

			MUTyalnızCCR2		Total
			64I/64I	wt/wt ve wt/64I	
HASTA	Meme Kanseri	Count	2	25	27
		% within HASTA	7,4%	92,6%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	2	64	66
		% within HASTA	3,0%	97,0%	100,0%
Total		Count	4	89	93
		% within HASTA	4,3%	95,7%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,892	1	0,345		
Continuity Correction(a)	0,145	1	0,703		
Likelihood Ratio	0,812	1	0,367		
Fisher's Exact Test				0,577	0,330
Linear-by-Linear Association	0,882	1	0,348		
N of Valid Cases	93				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,16.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Meme Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	2,560	0,342	19,178
For cohort MUTyalnızCCR2 = 64I/64I	2,444	0,363	16,477
For cohort MUTyalnızCCR2 = wt/wt ve wt/64I	0,955	0,851	1,071
N of Valid Cases	93		

**HASTA \* MCP-1 Crosstabulation**

			MCP-1			Total
			AA	AG	GG	
HASTA	Meme Kanseri	Count	8	16	3	27
		% within HASTA	29,6%	59,3%	11,1%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	37	22	6	65
		% within HASTA	56,9%	33,8%	9,2%	100,0%
Total		Count	45	38	9	92
		% within HASTA	48,9%	41,3%	9,8%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	5,957	2	0,051
Likelihood Ratio	6,058	2	0,048
Linear-by-Linear Association	3,702	1	0,054
N of Valid Cases	92		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,64.

**HASTA \* WTYalnızMCP-1 Crosstabulation**

			WTYalnızMCP-1		Total
			AA	AG ve GG	
HASTA	Meme Kanseri	Count	8	19	27
		% within HASTA	29,6%	70,4%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	37	28	65
		% within HASTA	56,9%	43,1%	100,0%
Total		Count	45	47	92
		% within HASTA	48,9%	51,1%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,687	1	0,017		
Continuity Correction(a)	4,647	1	0,031		
Likelihood Ratio	5,821	1	0,016		
Fisher's Exact Test				0,022	0,015
Linear-by-Linear Association	5,625	1	0,018		
N of Valid Cases	92				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,21.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Meme Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,319	0,122	0,833
For cohort WTYalnızMCP-1 = AA	0,521	0,280	0,966
For cohort WTYalnızMCP-1 = AG ve GG	1,634	1,127	2,369
N of Valid Cases	92		

**HASTA \* MUTyalnızMCP-1 Crosstabulation**

			MUTyalnızMCP-1		Total
			GG	AA ve AG	
HASTA	Meme Kanseri	Count	3	24	27
		% within HASTA	11,1%	88,9%	100,0%
Sağlıklı Kontrol	Count	6	59	65	
	% within HASTA	9,2%	90,8%	100,0%	
Total	Count	9	83	92	
	% within HASTA	9,8%	90,2%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,076	1	0,782		
Continuity Correction(a)	0,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	0,075	1	0,785		
Fisher's Exact Test				0,719	0,525
Linear-by-Linear Association	0,076	1	0,783		
N of Valid Cases	92				

a. Computed only for a 2x2 table b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,64.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Meme Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,229	0,284	5,319
For cohort MUTyalnızMCP-1 = GG	1,204	0,324	4,467
For cohort MUTyalnızMCP-1 = AA ve AG	0,979	0,839	1,143
N of Valid Cases	92		

**HASTA \* HTyalnızMCP-1 Crosstabulation**

			HTyalnızMCP-1		Total
			AG	AA ve GG	
HASTA	Meme Kanseri	Count	16	11	27
		% within HASTA	59,3%	40,7%	100,0%
Sağlıklı Kontrol	Count	22	43	65	
	% within HASTA	33,8%	66,2%	100,0%	
Total	Count	38	54	92	
	% within HASTA	41,3%	58,7%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-	Exact Sig. (2-	Exact Sig. (1-
			sided)	sided)	sided)

			sided)	sided)	sided)
Pearson Chi-Square	5,082	1	0,024		
Continuity Correction(a)	4,087	1	0,043		
Likelihood Ratio	5,042	1	0,025		
Fisher's Exact Test				0,036	0,022
Linear-by-Linear Association	5,026	1	0,025		
N of Valid Cases	92				

a. Computed only for a 2x2 table b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,15.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Meme Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	2,843	1,129	7,160
For cohort HTYalnızMCP-1 = AG	1,751	1,103	2,779
For cohort HTYalnızMCP-1 = AA ve GG	0,616	0,378	1,002
N of Valid Cases	92		

#### HASTA \* HTYalnızCCR2 Crosstabulation

			HTYalnızCCR2		Total
			wt/64I	wt/wt ve 64I/64I	
HASTA	Akciğer	Count	14	12	26
	Kanseri	% within HASTA	53,8%	46,2%	100,0%
	Sağlıklı	Count	7	59	66
	Kontrol	% within HASTA	10,6%	89,4%	100,0%
Total		Count	21	71	92
		% within HASTA	22,8%	77,2%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	19,797	1	0,000		
Continuity Correction(a)	17,419	1	0,000		
Likelihood Ratio	18,307	1	0,000		
Fisher's Exact Test				0,000	0,000
Linear-by-Linear Association	19,582	1	0,000		
N of Valid Cases	92				

a. Computed only for a 2x2 table b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,93.

#### HASTA \* MUTYalnızCCR2 Crosstabulation

			MUTYalnızCCR2		Total
			64I/64I	wt/wt ve wt/64I	
HASTA	Akciğer	Count	3	25	28
	Kanseri	% within HASTA	10,7%	89,3%	100,0%
	Sağlıklı	Count	3	63	66
	Kontrol	% within HASTA	4,5%	95,5%	100,0%
Total		Count	6	88	94
		% within HASTA	6,4%	93,6%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,252	1	0,263		
Continuity Correction(a)	0,432	1	0,511		
Likelihood Ratio	1,151	1	0,283		
Fisher's Exact Test				0,358	0,246
Linear-by-Linear Association	1,239	1	0,266		
N of Valid Cases	94				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,79.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Akciğer Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	2,520	0,476	13,333
For cohort MUTYalnızCCR2 = 64I/64I	2,357	0,506	10,974
For cohort MUTYalnızCCR2 = wt/wt ve wt/64I	0,935	0,814	1,075
N of Valid Cases	94		

**HASTA \* HTYalnızMCP-1 Crosstabulation**

			HTYalnızMCP-1		Total
			AG	AA ve GG	
HASTA	Akciğer	Count	12	16	28
	Kanseri	% within HASTA	42,9%	57,1%	100,0%
	Sağlıklı	Count	22	43	65
	Kontrol	% within HASTA	33,8%	66,2%	100,0%
Total		Count	34	59	93
		% within HASTA	36,6%	63,4%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,685	1	0,408		
Continuity Correction(a)	0,352	1	0,553		
Likelihood Ratio	0,677	1	0,410		
Fisher's Exact Test				0,484	0,275
Linear-by-Linear Association	0,678	1	0,410		
N of Valid Cases	93				

a. Computed only for a 2x2 table b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 10,24.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Akciğer Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,466	0,591	3,634
For cohort HTYalnızMCP-1 = AG	1,266	0,733	2,187
For cohort HTYalnızMCP-1 = AA ve GG	0,864	0,600	1,244
N of Valid Cases	93		

**HASTA \* MUTYalnızMCP-1 Crosstabulation**

			MUTYalnızMCP-1		Total
			GG	AA ve AG	
HASTA	Akciğer	Count	0	28	28
	Kanseri	% within HASTA	0,0%	100,0%	100,0%
Sağlıklı	Count	6	59	65	
	Kontrol	% within HASTA	9,2%	90,8%	100,0%
Total	Count	6	87	93	
	% within HASTA	6,5%	93,5%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,763	1	0,096		
Continuity Correction(a)	1,445	1	0,229		
Likelihood Ratio	4,475	1	0,034		
Fisher's Exact Test				0,173	0,108
Linear-by-Linear Association	2,733	1	0,098		
N of Valid Cases	93				

a. Computed only for a 2x2 table b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,81.

**HASTA \* WTYalnızMCP-1 Crosstabulation**

			WTYalnızMCP-1		Total
			AA	AG ve GG	
HASTA	Akciğer	Count	16	12	28
	Kanseri	% within HASTA	57,1%	42,9%	100,0%
Sağlıklı	Count	37	28	65	
	Kontrol	% within HASTA	56,9%	43,1%	100,0%
Total	Count	53	40	93	
	% within HASTA	57,0%	43,0%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,000	1	0,984		
Continuity Correction(a)	0,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	0,000	1	0,984		
Fisher's Exact Test				1,000	0,584
Linear-by-Linear Association	0,000	1	0,984		
N of Valid Cases	93				

a. Computed only for a 2x2 table b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,04.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Akciğer Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,009	0,412	2,470
For cohort WTYalnızMCP-1 = AA	1,004	0,684	1,474
For cohort WTYalnızMCP-1 = AG ve GG	0,995	0,597	1,658
N of Valid Cases	93		

**HASTA \* MCP-1 Crosstabulation**

			MCP-1			Total
			AA	AG	GG	
HASTA	Akciğer Kanseri	Count	16	12	0	28
		% within HASTA	57,1%	42,9%	0,0%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	37	22	6	65
		% within HASTA	56,9%	33,8%	9,2%	100,0%
Total		Count	53	34	6	93
		% within HASTA	57,0%	36,6%	6,5%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,019	2	0,221
Likelihood Ratio	4,721	2	0,094
Linear-by-Linear Association	0,456	1	0,499
N of Valid Cases	93		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,81.

**HASTA \* CCR2 Crosstabulation**

			CCR2			Total
			wt/wt	wt/64I	64I/64I	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	12	15	1	28
		% within HASTA	42,9%	53,6%	3,6%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	56	8	2	66
		% within HASTA	84,8%	12,1%	3,0%	100,0%
Total		Count	68	23	3	94
		% within HASTA	72,3%	24,5%	3,2%	100,0%

**HASTA \* HTYalnızCCR2 Crosstabulation**

			HTYalnızCCR2		Total
			wt/64I	wt/wt ve 64I/64I	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	15	13	28
		% within HASTA	53,6%	46,4%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	7	59	66
		% within HASTA	10,6%	89,4%	100,0%
Total		Count	22	72	94
		% within HASTA	23,4%	76,6%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	20,245	1	0,000		
Continuity Correction(a)	17,919	1	0,000		
Likelihood Ratio	18,978	1	0,000		
Fisher's Exact Test				0,000	0,000
Linear-by-Linear Association	20,029	1	0,000		
N of Valid Cases	94				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,55.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Kolon Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	9,725	3,304	28,626
For cohort HTYalnızCCR2 = wt/64I	5,051	2,314	11,026
For cohort HTYalnızCCR2 = wt/wt ve 64I/64I	0,519	0,346	0,780
N of Valid Cases	94		

#### HASTA \* WTYalnızCCR2 Crosstabulation

			WTYalnızCCR2		Total
			wt/wt	wt/64I ve 64I/64I	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	12	16	28
		% within HASTA	42,9%	57,1%	100,0%
Sağlıklı Kontrol	Sağlıklı Kontrol	Count	55	11	66
		% within HASTA	83,3%	16,7%	100,0%
Total		Count	67	27	94
		% within HASTA	71,3%	28,7%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	15,732	1	0,000		
Continuity Correction(a)	13,817	1	0,000		
Likelihood Ratio	15,018	1	0,000		
Fisher's Exact Test				0,000	0,000
Linear-by-Linear Association	15,565	1	0,000		
N of Valid Cases	94				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,04.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Kolon Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,150	0,056	0,404
For cohort WTYalnızCCR2 = wt/wt	0,514	0,331	0,799
For cohort WTYalnızCCR2 = wt/64I ve 64I/64I	3,429	1,830	6,422
N of Valid Cases	94		

#### HASTA \* MUTYalnızCCR2 Crosstabulation



			MUTyalnızCCR2		Total
			64I/64I	wt/wt ve wt/64I	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	1	27	28
		% within HASTA	3,6%	96,4%	100,0%
	Sağlıklı	Count	2	64	66
		% within HASTA	3,0%	97,0%	100,0%
Total	Kontrol	Count	3	91	94
		% within HASTA	3,2%	96,8%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,019	1	0,891		
Continuity Correction(a)	0,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	0,018	1	0,893		
Fisher's Exact Test				1,000	0,659
Linear-by-Linear Association	0,018	1	0,892		
N of Valid Cases	94				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,89.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Kolon Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,185	0,103	13,628
For cohort MUTyalnızCCR2 = 64I/64I	1,179	0,111	12,475
For cohort MUTyalnızCCR2 = wt/wt ve wt/64I	0,994	0,915	1,081
N of Valid Cases	94		

#### HASTA \* MCP-1 Crosstabulation

			MCP-1			Total
			AA	AG	GG	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	19	9	2	30
		% within HASTA	63,3%	30,0%	6,7%	100,0%
	Sağlıklı	Count	37	22	6	65
		% within HASTA	56,9%	33,8%	9,2%	100,0%
Total	Kontrol	Count	56	31	8	95
		% within HASTA	58,9%	32,6%	8,4%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	0,396	2	0,820
Likelihood Ratio	0,403	2	0,818
Linear-by-Linear Association	0,391	1	0,532
N of Valid Cases	95		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,53.

#### HASTA \* HTYalınzMCP-1 Crosstabulation

			HTYalnızMCP-1		Total
			AG	AA ve GG	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	9	21	30
		% within HASTA	30,0%	70,0%	100,0%
	Sağlıklı	Count	22	43	65
		% within HASTA	33,8%	66,2%	100,0%
Total	Kontrol	Count	31	64	95
		% within HASTA	32,6%	67,4%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,138	1	0,710	0,816	0,450
Continuity Correction(a)	0,019	1	0,892		
Likelihood Ratio	0,139	1	0,709		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	0,137	1	0,712		
N of Valid Cases	95				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,79.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Kolon Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,838	0,329	2,133
For cohort HTYalnızMCP-1 = AG	0,886	0,466	1,687
For cohort HTYalnızMCP-1 = AA ve GG	1,058	0,790	1,417
N of Valid Cases	95		

**HASTA \* MUTYalnızMCP-1 Crosstabulation**

			MUTYalnızMCP-1		Total
			GG	AA AG	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	2	28	30
		% within HASTA	6,7%	93,3%	100,0%
	Sağlıklı	Count	6	59	65
		% within HASTA	9,2%	90,8%	100,0%
Total	Kontrol	Count	8	87	95
		% within HASTA	8,4%	91,6%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,175	1	0,676	1,000	0,509
Continuity Correction(a)	0,000	1	0,983		
Likelihood Ratio	0,182	1	0,670		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	0,173	1	0,677		
N of Valid Cases	95				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,53.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Kolon Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,702	0,133	3,703
For cohort MUTYalnızMCP-1 = GG	0,722	0,155	3,371
For cohort MUTYalnızMCP-1 = AA AG	1,028	0,909	1,163
N of Valid Cases	95		

**HASTA \* WTYalnızMCP-1 Crosstabulation**

			WTYalnızMCP-1		Total
			AA	AG ve GG	
HASTA	Kolon Kanseri	Count	19	11	30
		% within HASTA	63,3%	36,7%	100,0%
Sağlıklı Kontrol		Count	37	28	65
		% within HASTA	56,9%	43,1%	100,0%
Total		Count	56	39	95
		% within HASTA	58,9%	41,1%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,349	1	0,555		
Continuity Correction(a)	0,134	1	0,714		
Likelihood Ratio	0,351	1	0,554		
Fisher's Exact Test				0,656	0,359
Linear-by-Linear Association	0,345	1	0,557		
N of Valid Cases	95				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,32.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Kolon Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,307	0,537	3,184
For cohort WTYalnızMCP-1 = AA	1,113	0,788	1,571
For cohort WTYalnızMCP-1 = AG ve GG	0,851	0,493	1,471
N of Valid Cases	95		

**HASTA \* CCR2 Crosstabulation**

			CCR2			Total
			wt/wt	wt/64I	64I/64I	
HASTA	Over Kanseri	Count	23	5	2	30
		% within HASTA	76,7%	16,7%	6,7%	100,0%
Sağlıklı Kontrol		Count	56	8	2	66
		% within HASTA	84,8%	12,1%	3,0%	100,0%
Total		Count	79	13	4	96
		% within HASTA	82,3%	13,5%	4,2%	100,0%
	Value	df	Asymp.			

			Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,137	2	0,566
Likelihood Ratio	1,080	2	0,583
Linear-by-Linear Association	1,121	1	0,290
N of Valid Cases	96		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,25.

#### HASTA \* HTyalnızCCR2 Crosstabulation

			HTyalnızCCR2		Total
			wt/64I	wt/wt ve 64I/64I	
HASTA	Over Kanseri	Count	5	25	30
		% within HASTA	16,7%	83,3%	100,0%
	Sağlıklı	Count	7	59	66
		% within HASTA	10,6%	89,4%	100,0%
Total	Kontrol	Count	12	84	96
		% within HASTA	12,5%	87,5%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,693	1	0,405		
Continuity Correction(a)	0,249	1	0,618		
Likelihood Ratio	0,664	1	0,415		
Fisher's Exact Test				0,507	0,301
Linear-by-Linear Association	0,685	1	0,408		
N of Valid Cases	96				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,75.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Over Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,686	0,488	5,821
For cohort HTyalnızCCR2 = wt/64I	1,571	0,543	4,551
For cohort HTyalnızCCR2 = wt/wt ve 64I/64I	0,932	0,778	1,116
N of Valid Cases	96		

#### HASTA \* WTyalnızCCR2 Crosstabulation

			WTyalnızCCR2		Total
			wt/wt	wt/64I ve 64I/64I	
HASTA	Over Kanseri	Count	23	7	30
		% within HASTA	76,7%	23,3%	100,0%
	Sağlıklı	Count	55	11	66
		% within HASTA	83,3%	16,7%	100,0%
Total	Kontrol	Count	78	18	96
		% within HASTA	81,3%	18,8%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,602	1	0,438		
Continuity Correction(a)	0,244	1	0,622		
Likelihood Ratio	0,584	1	0,445		
Fisher's Exact Test				0,573	0,305
Linear-by-Linear Association	0,595	1	0,440		
N of Valid Cases	96				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,63.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Over Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,657	0,226	1,907
For cohort WTYalnızCCR2 = wt/wt	0,920	0,735	1,152
For cohort WTYalnızCCR2 = wt/64I ve 64I/64I	1,400	0,602	3,255
N of Valid Cases	96		

#### HASTA \* MUTYalnızCCR2 Crosstabulation

			MUTYalnızCCR2		Total
			64I/64I	wt/wt ve wt/64I	
HASTA	Over Kanseri	Count	2	28	30
		% within HASTA	6,7%	93,3%	100,0%
Sağlıklı Kontrol	Count	2	64	66	
	% within HASTA		3,0%	97,0%	100,0%
Total	Count	4	92	96	
	% within HASTA		4,2%	95,8%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,683	1	0,409		
Continuity Correction(a)	0,076	1	0,783		
Likelihood Ratio	0,635	1	0,426		
Fisher's Exact Test				0,587	0,370
Linear-by-Linear Association	0,676	1	0,411		
N of Valid Cases	96				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,25.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Over Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	2,286	0,306	17,053
For cohort MUTYalnızCCR2 = 64I/64I	2,200	0,325	14,884
For cohort MUTYalnızCCR2 = wt/wt ve wt/64I	0,963	0,867	1,069
N of Valid Cases	96		

#### HASTA \* MCP-1 Crosstabulation

			MCP-1			Total
			AA	AG	GG	
HASTA	Over Kanseri	Count	14	13	3	30
		% within HASTA	46,7%	43,3%	10,0%	100,0%
	Sağlıklı	Count	37	22	6	65
	Kontrol	% within HASTA	56,9%	33,8%	9,2%	100,0%
Total		Count	51	35	9	95
		% within HASTA	53,7%	36,8%	9,5%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	0,916	2	0,632
Likelihood Ratio	0,913	2	0,634
Linear-by-Linear Association	0,566	1	0,452
N of Valid Cases	95		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,84.

#### HASTA \* WTyalnızMCP-1 Crosstabulation

			WTyalnızMCP-1		Total
			AA	AG ve GG	
HASTA	Over Kanseri	Count	14	16	30
		% within HASTA	46,7%	53,3%	100,0%
	Sağlıklı	Count	37	28	65
	Kontrol	% within HASTA	56,9%	43,1%	100,0%
Total		Count	51	44	95
		% within HASTA	53,7%	46,3%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,868	1	0,351		
Continuity Correction(a)	0,505	1	0,477		
Likelihood Ratio	0,867	1	0,352		
Fisher's Exact Test				0,383	0,239
Linear-by-Linear Association	0,859	1	0,354		
N of Valid Cases	95				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,89.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Over Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,662	0,278	1,579
For cohort WTyalnızMCP-1 = AA	0,820	0,530	1,269
For cohort WTyalnızMCP-1 = AG ve GG	1,238	0,801	1,915
N of Valid Cases	95		

#### HASTA \* MUTyalnızMCP-1 Crosstabulation

			MUTyalnızMCP-1		Total
			GG	AA ve AG	
HASTA	Over Kanseri	Count	3	27	30
		% within HASTA	10,0%	90,0%	100,0%
	Sağlıklı	Count	6	59	65
	Kontrol	% within HASTA	9,2%	90,8%	100,0%
Total		Count	9	86	95
		% within HASTA	9,5%	90,5%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,014	1	0,905		
Continuity Correction(a)	0,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	0,014	1	0,906		
Fisher's Exact Test				1,000	0,586
Linear-by-Linear Association	0,014	1	0,906		
N of Valid Cases	95				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,84.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Over Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,093	0,254	4,699
For cohort MUTyalnızMCP-1 = GG	1,083	0,290	4,042
For cohort MUTyalnızMCP-1 = AA ve AG	0,992	0,860	1,143
N of Valid Cases	95		

**HASTA \* HTyalnızMCP-1 Crosstabulation**

			HTyalnızMCP-1		Total
			AG	AA ve GG	
HASTA	Over Kanseri	Count	13	17	30
		% within HASTA	43,3%	56,7%	100,0%
	Sağlıklı	Count	22	43	65
	Kontrol	% within HASTA	33,8%	66,2%	100,0%
Total		Count	35	60	95
		% within HASTA	36,8%	63,2%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,794	1	0,373		
Continuity Correction(a)	0,439	1	0,508		
Likelihood Ratio	0,786	1	0,375		
Fisher's Exact Test				0,493	0,253
Linear-by-Linear Association	0,786	1	0,375		
N of Valid Cases	95				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,05.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Over Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,495	0,616	3,626
For cohort HTyalnızMCP-1 = AG	1,280	0,752	2,179
For cohort HTyalnızMCP-1 = AA ve GG	0,857	0,599	1,225
N of Valid Cases	95		

**HASTA \* CCR2 Crosstabulation**

			CCR2			Total
			wt/wt	wt/64I	64I/64I	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	12	5	1	18
		% within HASTA	66,7%	27,8%	5,6%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	55	7	4	66
		% within HASTA	83,3%	10,6%	6,1%	100,0%
Total		Count	67	12	5	84
		% within HASTA	79,8%	14,3%	6,0%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	3,418	2	0,181
Likelihood Ratio	3,000	2	0,223
Linear-by-Linear Association	1,169	1	0,280
N of Valid Cases	84		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,07.

**HASTA \* HTyalnızCCR2 Crosstabulation**

			HTyalnızCCR2		Total
			wt/64I	wt/wt ve 64I/64I	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	5	13	18
		% within HASTA	27,8%	72,2%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	7	59	66
		% within HASTA	10,6%	89,4%	100,0%
Total		Count	12	72	84
		% within HASTA	14,3%	85,7%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,406	1	0,065		
Continuity Correction(a)	2,148	1	0,143		
Likelihood Ratio	2,987	1	0,084		
Fisher's Exact Test				0,120	0,077
Linear-by-Linear Association	3,365	1	0,067		
N of Valid Cases	84				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,57.



**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Tiroit Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	3,242	0,888	11,839
For cohort HTyalnızCCR2 = wt/64I	2,619	0,942	7,281
For cohort HTyalnızCCR2 = wt/wt ve 64I/64I	0,808	0,600	1,089
N of Valid Cases	84		

**HASTA \* WTyalnızCCR2 Crosstabulation**

			WTyalnızCCR2		Total
			wt/wt	wt/64I ve 64I/64I	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	12	6	18
		% within HASTA	66,7%	33,3%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	55	11	66
		% within HASTA	83,3%	16,7%	100,0%
Total		Count	67	17	84
		% within HASTA	79,8%	20,2%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,434	1	0,119		
Continuity Correction(a)	1,511	1	0,219		
Likelihood Ratio	2,231	1	0,135		
Fisher's Exact Test				0,182	0,112
Linear-by-Linear Association	2,405	1	0,121		
N of Valid Cases	84				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,64.

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Tiroit Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,400	0,124	1,295
For cohort WTyalnızCCR2 = wt/wt	0,800	0,567	1,128
For cohort WTyalnızCCR2 = wt/64I ve 64I/64I	2,000	0,857	4,666
N of Valid Cases	84		

**HASTA \* MUTyalnızCCR2 Crosstabulation**

			MUTyalnızCCR2		Total
			64I/64I	wt/wt ve wt/64I	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	1	17	18
		% within HASTA	5,6%	94,4%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	2	64	66
		% within HASTA	3,0%	97,0%	100,0%
Total		Count	3	81	84
		% within HASTA	3,6%	96,4%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,262	1	0,609		
Continuity Correction(a)	0,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	0,236	1	0,627		
Fisher's Exact Test				0,520	0,520
Linear-by-Linear Association	0,259	1	0,611		
N of Valid Cases	84				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,64.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Tiroit Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,882	0,161	22,017
For cohort MUTyalnızCCR2 = 64I/64I	1,833	0,176	19,093
For cohort MUTyalnızCCR2 = wt/wt ve wt/64I	0,974	0,864	1,098
N of Valid Cases	84		

#### HASTA \* MCP-1 Crosstabulation

			MCP-1			Total
			AA	AG	GG	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	12	5	1	18
		% within HASTA	66,7%	27,8%	5,6%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	37	22	6	65
		% within HASTA	56,9%	33,8%	9,2%	100,0%
Total		Count	49	27	7	83
		% within HASTA	59,0%	32,5%	8,4%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	0,612	2	0,736
Likelihood Ratio	0,635	2	0,728
Linear-by-Linear Association	0,599	1	0,439
N of Valid Cases	83		

a. 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,52.

#### HASTA \* WTYalınızMCP-1 Crosstabulation

			WTYalınızMCP-1		Total
			AA	AG ve GG	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	12	6	18
		% within HASTA	66,7%	33,3%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	37	28	65
		% within HASTA	56,9%	43,1%	100,0%
Total		Count	49	34	83
		% within HASTA	59,0%	41,0%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,553	1	0,457		
Continuity Correction(a)	0,224	1	0,636		
Likelihood Ratio	0,563	1	0,453		
Fisher's Exact Test				0,591	0,321
Linear-by-Linear Association	0,547	1	0,460		
N of Valid Cases	83				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,37.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Tiroit Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	1,514	0,506	4,529
For cohort WTYalnızMCP-1 = AA	1,171	0,794	1,728
For cohort WTYalnızMCP-1 = AG ve GG	0,774	0,380	1,575
N of Valid Cases	83		

#### HASTA \* MutYalnızMCP-1 Crosstabulation

			MutYalnızMCP-1		Total
			GG	AA ve AG	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	1	17	18
		% within HASTA	5,6%	94,4%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	6	59	65
		% within HASTA	9,2%	90,8%	100,0%
Total		Count	7	76	83
		% within HASTA	8,4%	91,6%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,247	1	0,620		
Continuity Correction(a)	0,000	1	0,986		
Likelihood Ratio	0,269	1	0,604		
Fisher's Exact Test				1,000	0,526
Linear-by-Linear Association	0,244	1	0,622		
N of Valid Cases	83				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,52.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Tiroit Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,578	0,065	5,141
For cohort MutYalnızMCP-1 = GG	0,602	0,077	4,683
For cohort MutYalnızMCP-1 = AA ve AG	1,040	0,908	1,192
N of Valid Cases	83		

#### HASTA \* HTYalnızMCP-1 Crosstabulation

			HTYalnızMCP-1		Total
			AG	AA ve GG	
HASTA	Tiroit Kanseri	Count	5	13	18
		% within HASTA	27,8%	72,2%	100,0%
	Sağlıklı Kontrol	Count	22	43	65
		% within HASTA	33,8%	66,2%	100,0%
Total		Count	27	56	83
		% within HASTA	32,5%	67,5%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0,237	1	0,627		
Continuity Correction(a)	0,041	1	0,840		
Likelihood Ratio	0,241	1	0,623		
Fisher's Exact Test				0,779	0,428
Linear-by-Linear Association	0,234	1	0,629		
N of Valid Cases	83				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,86.

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for HASTA (Tiroit Kanseri / Sağlıklı Kontrol)	0,752	0,237	2,380
For cohort HTYalnızMCP-1 = AG	0,821	0,362	1,861
For cohort HTYalnızMCP-1 = AA ve GG	1,092	0,781	1,526
N of Valid Cases	83		

## FORMLAR

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- Yürütülmesi Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.03.2013 tarih ve 304 sayılı kararı ile onaylanan bu çalışma bilimsel bir araştırma olup, konusunda sizi bilgilendirmek ve gönüllü katılımınızı sağlamak amacıyla düzenlenmiştir.

- Araştırmamızın adı: Solid Tümörlü Kanser Hastalarında C-C Motif Kemokin Ailesinden Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1) ve Kemokin Reseptör-2 (CCR2) Varyantlarının Araştırılması

- Araştırmamızın amacı: Bu çalışmada solid tümör kanseri olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında CCL2 kemokini ve bu kemokinin reseptörü olan CCR2 genlerindeki polimorfizmler araştırılacak ve olası farklılıklar ortaya konulmaya çalışılacaktır.

- Araştırma boyunca size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

- Bu çalışma, klinik genetik çalışmasıdır. Araştırma süresince, size isteğiniz üzere bilgi verilecektir. Araştırma sonunda, bu bir genetik çalışması olduğundan, sizin tedavinizi etkileyecek herhangi bir sonuca ulaşılmayacaktır.

- DNA izolasyonu için sizden 2-3 ml kan EDTA'lı tüp içerisine alınacaktır. DNA örnekleri DNA izolasyon robotu(İnvitrogen-iPrep)kullanılarak elde edilecektir. Elde edilen DNA'ların saflık tayinleri spektrofotometre cihazı kullanarak yapılacaktır.

CCR2 ve CCL2 genlerine ait polimorfizmlerin genotiplendirilmesi PCR-RFLP yöntemi ile yapılacaktır.

- Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya, yaptırıma ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

- Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

-Araştırmaya katılmaya gönüllü olduğunuzda, sağlığınızın ve gönüllü olarak haklarınızın korunması ile gizliliğin sağlanması araştırmacıların ödevidir. Bu araştırmada, izleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurulu, Bakanlık ve diğer sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza erişimlerinin bulunmaktadır, ancak bu bilgiler gizli tutulacak ve yazılı bilgilendirilmiş olur formunun imzalanmasıyla, bu söz konusu erişime sizin tarafınızdan izin verilmiş olacaktır.

-İlgili mevzuat gereği sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi sizin kimliğiniz gizli tutulacaktır.

-Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde, sizin veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

-Araştırma hakkında herhangi bir konuda bilgi edinebilmeniz için Sorumlu Klinik Araştırmacı Doç. Dr. İrfan Çiçin ile temasa geçebilirsiniz.

-Araştırmada sizin katılımınız, kendi isteğiniz veya örneğinizin yeterli kalitede olmaması gibi durumlarda sona erdirilecek ve bununla ilgili size veya yasal temsilcinize bilgi verilecektir.

-Araştırma için öngörülen süre 1 yıldır.

-Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 150 kişidir.

-Daha sonra, bize verdiğiniz DNA örneği laboratuvarında analiz yapılacak ve bundan başka sizden herhangi bir biyolojik materyal istenmeyecektir.

-Sizden alınacak biyolojik materyallerin analizleri Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp AD laboratuvarlarında yapılacak olup, yurtiçi veya yurtdışı herhangi başka bir laboratuvara gönderilmeyecektir.

-Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Açık olmayan bir bölüm varsa, daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırma başladıktan sonra sorularınız olursa istediğiniz zaman bize başvurabilirsiniz.

### **GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA OLURU**

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 ayrılabileceğimi biliyorum.

Ayrıca, çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yurütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğim bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yurütücüsü olan hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalin nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun tamamının imzalı bir kopyası bana verildi.

Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum----

İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum---

Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum-----

**Gönüllünün; (bu bölüm gönüllünün kendi el yazısı ile doldurulacaktır)**

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

**Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (bu bölüm veli/vasinin kendi el yazısı ile doldurulacaktır)**

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

**Gerekli durumlar için; (bu bölüm görüşme tanığının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)**

Görüşme Tanığının Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....



## ETİK KURUL KARARI



### YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KURUL ADI	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102-104, 34752 Kozyatağı, İstanbul
TELEFON	0216 578 47 97
E-POSTA	gulin.demir@yeditepe.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Solid Tümörlü Kansere Hastalarında C-C Motif Kemokin Ailesinden Monosit Kemotatik Protein-1(MCP-1) ve Kemokin Reseptör-2(CCR2) Varyantlarının Araştırılması.		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Turgay İsbir Doç.Dr.İrfan Çiçin		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Moleküler Tıp ,Biyokimya Medikal Onkoloji		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Gülce Sarı		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Moleküler Biyolog ve Genetikçi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Bölüm Laboratuvarı Trakya Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Bölüm Laboratuvarı Trakya Üniversitesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input checked="" type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>
		FAZ 4 <input type="checkbox"/>	BE/BY <input type="checkbox"/>	DİĞER <input type="checkbox"/>
	İLACI ARAŞTIRMA <input checked="" type="checkbox"/>	DİŞİ <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz: Belirtiniz:Polimorfizm çalışması.	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR  
FORMU

SIGORTA	<input type="checkbox"/>
HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>
ILAN	<input type="checkbox"/>
YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DiĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 304	Tarih: 05.03.2013
	Gülce Sarı Koordinatörlüğünde ve Prof.Dr.Turgay İspir sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik bir sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurulu üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULU BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kuruluş ve Çalışma Esasları.
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. R. Serdar ALPAN
ETİK KURULU ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. R. Serdar Alpan	Farmakoloji	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Prof. Dr. M. Reha Cengizlier	Pediyatri	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Prof. Dr. Serdar Öztezcan	Biyokimya	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Doç. Dr. Baki Ekçi	Genel Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Prof. Dr. Ferda Özkan	Patoloji	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Prof.Dr. Nural Bekiroğlu	Biyoistatistik	MÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Doç. Dr. Esra Can Say	Diş Has. Ted.	YÜDF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Doç. Dr. Meriç Köksal	Eczacılık	YÜEF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Prof. Dr. Ali Rıza Okur	Hukuk	YÜHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Prof. Dr. Başar Atalay	Beyin Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Yrd.Doç.Dr.Nesrin Sarıman	Göğüs Hastalıkları	MÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Yrd.Doç.Dr.Esin Öztürk Işık	Biyomedikal Mühendisi	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]
Bilge Firuzbay	Sivil Üye/Emekli		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[İmza]

\* : Araştırma ile İlişki  
\*\* : Toplantıda Bulunma

**Önemli Not:** Çalışmanızın Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan protokole göre yürütülmesi ve çalışma protokolündeki değişikliklerin kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Gülce	<b>Soyadı</b>	SARI
<b>Doğ.Yeri</b>	Edirne	<b>Doğ.Tar.</b>	26.05.1988
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	34795330486
<b>Email</b>	gulce.sari@okan.edu.tr	<b>Tel</b>	05416815011

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	İstanbul Teknik Üniversitesi	2012
<b>Lise</b>	Edirne Süleyman Demirel Fen Lisesi	2006

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	Araştırma Görevlisi	Okan Üniversitesi	2013-
<b>2.</b>	Moleküler Biyolog ve Genetikçi	Trakya Üniversitesi	2011-2013
<b>3.</b>	Öğrenci Asistan	İstanbul Teknik Üniversitesi	2009-2010

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	4	4	4	81.25	
İspanyolca	4	4	4		

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

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	89		

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	İyi

## Yayımları/Tebliğleri

### Sözlü Sunum

- **Sarı G**, Jimenez CB, Diaz RC. Isolation of a New MATE Family Gen of Rye Which Has a Possible Relation with Aluminium Tolerance. İTÜ 5. International Molecular Biology and Genetics Congress, 2011-Istanbul-Turkey.

### Uluslar Arası Yayın

- **Sarı G\***, Yazar M\*, Tozkir H, Duymaz J, Gurkan H. Identification of a Novel HLA-A\*26 Allele, HLA-A\*26:01:36, in a Turkish Family by Sequence-Based Typing. Tissue Antigens (Basımda) (\* Authors have contributed equally)
- Tozkir H, Sağiroğlu T, Kılıçarslan-Ayna T, Tan S, Copuroğlu E, Sağiroğlu G, **Sarı G**, Gürkan H, Sezer A. The presence of donor-specific antibodies in renal transplantation. Transplant Proc. 2012 Jul; 44(6):1667-9.

### Uluslar Arası Konferans Bildirileri

- A Complex Phenotype-Patient with de novo 16q21-q24.3 Duplication and 15q11.1-q11.2 Deletion. Gurkan H., Tozkir H., Vatansever-Özbek Ü., **Sarı.G**, Yazar M. European Human Genetics Conferance, 8-11 June 2013, Paris-France, J02.46.
- Monosomy 1p36 case with left ventricular “noncompaction” and right ventricular rhabdomyoma. Gurkan H., Gokalp S., Tozkir H., **Sarı.G**, Vatansever-Özbek Ü. European Human Genetics Conferance, 8-11 Haziran 2013, Paris-France, J18.20.

### Ulusal Konferans Bildirileri

- **Sarı G**, Uçunoğlu N, Gürkan H, Güleç-Yılmaz S, Yazar M, Dalan AB, Topcu H, Timirci-Kahraman Ö, İsbir T. FLT3-ITD Mutation and 17p13 Deletions in acute myeloid lymphomas. 25. National Biochemistry Congress, September 2013, Izmir-Turkey.
- **Sarı G**. A new tool for eliminating xenobiotics and heavy metals in creals: Over-expressing Multidrug and Toxic Compound Extrusion proteins. II.International R&D Project Competition, 03-04 June 2013, Izmir-Turkey.
- Tozkir H, Sağiroğlu T, Kılıçarslan-Ayna T, Tan S, Çopuroğlu E, Sağiroğlu G, **Sarı G**, Gürkan H, Sezer A. Researching the Presence of Donor Specific Antibodies in Renal Transplantation. VIII. Congress of National Tissue Transplantation Comitee, 12-16 October 2011, Antalya-Turkey.

- Sağıroğlu T, Tozkır H, opuroğlu E, Sağıroğlu G, Yağcı MA, Sezer A, **Sarı G**, ağlı B, Utku U. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Casued by Tacrolimus Application to Renal-Transplanted Patient. 12-16 October 2011, Antalya-Turkey.
- Tan S, Kırkıızlar O, Tozkır H, Gnc E, Eker D, **Sarı G**, Demir M, Gürkan H. PML RARa bcr2 positive, acute promyelocytic leukemia patients are more or less sensitive to ATRA treatment? XII. National Congress of Medical Biology and Genetics, 27-30 October 2011, Antalya-Turkey.  
Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31 S73, ISSN:1300-0292
- Eker D, Kırkıızlar O, Tozkır H, Gnc E, Tan S, **Sarı G**, Demir M, Gürkan H. The incidence of Factor II (20210 G>A) and Factor V Leiden mutations and the pathogenesis. XII. National Congress of Medical Biology and Genetics, 27-30 October 2011, Antalya-Turkey.  
Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31 S166, ISSN:1300-0292

### Projeler

- Sistemik Lupus Eritromatozus ve Sistemik Skleroz Hastalarında Panel Reaktif Antikor Varlığının Araştırılması (Trakya Üniversitesi BAP)  
**Proje Koordinatr:** Yrd. Do. Dr. Hilmi Tozkır
- Identification of a Novel MATE Family Gene Which Has a Possible Relation with Aluminium Tolerance in Rye (Complutense University, Madrid)  
**Proje Koordinatr:** Prof. Dr. Cesar Benito Jimenez

### dller/Burslar

- European Cooperation in Science and Technology, Chemistry of non-enzymatic protein modification - modulation of protein structure and function, Short Term Scientific Event  
**Proje:** Investigating Biomarkers of Neuropathy Initiated by Proteasome Inhibitor Bortezomib

### Verdiği Dersler

- Biyomhendislik Laboratuarı
- Moleküler Hücre Biyolojisi II- Laboratuar