



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MIR146A POLİMORFİZMİ İLE MİDE, KOLON VE REKTUM
KANSERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

TUĞBA AĞBEKTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SİVAS- 2017

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***MIR146A* POLİMORFİZMİ İLE MİDE, KOLON VE REKTUM
KANSERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

TUĞBA AĞBEKTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ

SİVAS- 2017

“*Mir146a* polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişkinin incelenmesi” adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Biyokimya** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ

Üye

Prof. Dr. Ömer TOPÇU

Üye

Yrd. Doç. Dr. İsmail SARI

ONAY

Bu tez çalışması, 29/05/2017 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyde AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

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



Çalışma sırasında bana destek olan aileme ve tüm arkadaşlarıma...

ÖZET

MİR146A POLİMORFİZMİ İLE MİDE, KOLON VE REKTUM KANSERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Tuğba AĞBEKTAŞ

Yüksek Lisans Tezi
Biyokimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ
2017, 129 sayfa

MikroRNA'lar yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda protein kodlamayan küçük RNA molekülleridir. MikroRNA ailesinin bir üyesi olan *mir146a*, hematopoetik hücrelerin denetlenmesi ve farklılaşması gibi birçok biyolojik yolağın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Türk popülasyonunda, *mir146a* polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişki incelendi. *Mir146a* genindeki polimorfizim rs2961920 ve rs2910164 212 hasta (mide: 73, kolon: 76 ve rektum: 63) 77 sağlıklı kontrol de Real-Time PCR 'da allelik ayrımı belirlendi. Elde edilen sonuçlar, lojistik regresyon ve Khi-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi.

Mide, kolon, rektum kanserli hastalar ve kontroller de yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve ailede kanser hikayesi bulunması yönünden lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Mide, kolon ve rektum kanseri hastalar ve kontroller alkol kullanma açısından değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi ($p < 0,05$).

İncelenen Türk popülasyonunda *mir146a* rs2961920 polimorfizmi ile mide ve kolon kanserleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($p < 0,05$). Fakat rektum kanseri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak *mir146a* rs2910164 polimorfizmi mide kanseri hastaları ve kontrol grubunda değerlendirildiğinde, yabancı tip (GG) ve heterozigot (CG) genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($\chi^2: 5,49, p: 0,019$). Benzer şekilde yabancı tip (GG) ve homozigot (CC) genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı ($\chi^2: 5,39, p: 0,020$).

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Kolon kanseri, Rektum kanseri, Polimorfizm, *mir146a*, Türk popülasyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN *MIR146A* POLYMORPHISM AND STOMACH, COLON AND RECTUM CANCERS

Tuğba AĞBEKTAŞ

MSci Thesis ,
Department of Biochemistry
Supervisor: Associated Professor Yavuz SİLİĞ
2017, 129 pages

MicroRNAs are small RNA molecules that non-coding proteins of about 22 nucleotides in length. *Mir146a*, a member of the microRNA family, plays an important role in the regulation of many biological pathways such as the regulation and differentiation of hematopoietic cells.

The relationship between *mir146a* polymorphism and stomach, colon, rectum cancers have been investigated in Turkish population. Polymorphism in *mir146a* gene rs2961920 and rs2910164 have been determined in 212 patients (stomach:73, colon:76 and rectum:63) and in 77 healthy controls by Real-Time PCR. Findings were evaluated by logistic regression and Khi (χ^2) tests.

When stomach, colon and rectum cancer patients and controls were evaluated by logistic regression analysis for age, gender, smoking habits and their cancer stories in family, there was no statistically significant relationship. The comparison of stomach, colon and rectum cancer patients and controls determined a statistically significant relationship for alcoholic drink consumption ($p < 0,05$).

There was statistically significant relationship between *mir146a* rs2961920 polymorphism and stomach and colon cancers in the investigated Turkish population ($p < 0,05$). But there was no significant relationship between rectum cancer ($p > 0,05$). There was no statistically significant relationship between *mir146a* rs2910164 polymorphism and stomach, colon and rectum cancers ($p > 0,05$). However, there was statistically significant relationship between this polymorphism and stomach cancer in wild type (GG) and heterozygous (CG) genotypes when the stomach cancer patients and control group were evaluated for *mir146a* rs2910164 polymorphism ($\chi^2:7,213, p:0,007$). Similarly, there was statistically significant relationship between this polymorphism and stomach cancer in wild type (GG) and homozygote (CC) genotypes ($\chi^2:5,39, p:0,020$).

Key Words: Stomach cancer, Colon cancer, Rectum cancer, Polymorphism, *mir146a*, Turkish population

KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamaya başladığım andan itibaren desteğini esirgemeyen ve bana her konuda yardımcı olan danışman hocam Prof. Dr. Yavuz SİLİĞ'e, katkı ve desteklerinden dolayı bölüm başkanımız Prof. Dr. Sevtap BAKIR'a ve istatistiksel konularda her zaman yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a, numunelerin sağlanmasında emeğini esirgemeyen Prof. Dr. Ömer TOPÇU, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ATABEY ve Uzm. Dr. Meriç Emre BOSTANCI' ya, çalışma arkadaşlarım Öğr. Gör. Dr. Ayça TAŞ, Cemile ZONTUL ve Esmâ ÖZMEN 'e teşekkür ederim.

Her zaman bütün varlıklarıyla yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MikroRNA	4
2.1.1. Tanım ve Genomik Organizasyon.....	4
2.2. MikroRNA'nın Tarihsel Gelişimi	5
2.3. MikroRNA'nın Yapısı ve Biyogenezi.....	6
2.4. MikroRNA'nın Kanserle İlişkisi	7
2.4.1. Tümör Supressör mikroRNA'lar	9
2.4.2. Onkogen mikroRNA'lar	10
2.5. Kolorektal Kanserde MikroRNA'nın Rolü.....	12
2.6. Mide Kanserinde MikroRNA'nın Rolü	16
2.7. MikroRNA ile İlişkili Gen Polimorfizmleri	17
2.7.1. <i>Mir146a</i> Gen Polimorfizmi	19
2.8. Kolorektal Kanserler	21
2.8.1. Kolorektal Kanser İnsidansı ve Cinsiyet Dağılımı.....	22
2.8.2. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	23
2.8.3. Kolorektal Kanserin Patogenezi	25
2.9. Mide Kanserleri	27
2.9.1. Mide Kanserlerinin İnsidansı ve Cinsiyet Dağılımı	28
2.9.2. Mide Kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	28
2.9.3. Mide Kanserinin Patogenezi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	32
3.2. Kimyasal Maddeler	33
3.3. Genel Çözeltiler ve Tamponlar	33
3.4. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması:	34
3.4.1. Hastalar	34
3.4.2. Kontroller	34
3.5. Kan Örneklerinin Toplanması	34
3.6. Genomik DNA İzolasyonu	34
3.7. DNA Kalitesi ve Miktarının Belirlenmesi	35
3.8. Genotipleme.....	36
3.8.1. Örneklerin hazırlanışı:	36
3.8.2. RT-PCR Programı:	36
3.8.3. <i>Mir146a</i> rs2961920 polimorfizminin belirlenmesi	37

3.8.4. <i>Mir146a</i> rs2910164 polimorfizminin belirlenmesi	39
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	41
5. BULGULAR.....	42
5.1. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Genel Bilgiler	42
5.2. Mide Kanseri Hastaları ve Kontrol Grubu Bilgileri	42
5.3. Kolon Kanseri Hastaları ve Kontrol Grubu Bilgileri	44
5.4. Rektum Kanseri Hastaları ve Kontrol Grubu Bilgileri	45
5.5. Mide, Kolon, Rektum Kanseri Hastaların ve Kontrollerin Sigara Alışkanlığı Yönünden Karşılaştırılması.....	47
5.6. Mide, Kolon, Rektum Kanseri Hastaların ve Kontrollerin Alkol Kullanma Yönünden Karşılaştırılması.....	48
5.7. Mide, Kolon, Rektum Kanseri Hastaların ve Kontrollerin Ailede Kansere Hikâyesi Yönünden Karşılaştırılması	50
5.8. Mide, Kolon, Rektum Kanseri Hastaların ve Kontrollerin <i>mir146a</i> rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Yönünden Analizi	52
5.9. Mide Kanseri ile <i>mir146a</i> rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Arasındaki İlişki	54
5.10. Kolon Kanseri ile <i>mir146a</i> rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Arasındaki İlişki	59
5.11. Rektum Kanseri ile <i>mir146a</i> rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Arasındaki İlişki	63
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	67
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ	113
EK-1	114
EK-2	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. MikroRNA'nın genomik organizasyonu ve yapısı	5
Şekil 2.2. MikroRNA Biyogenezi.	7
Şekil 2.3. Kromozom değişikliği sonrası mikroRNA ekspresyon farklılıkları ve kanserde etki mekanizmaları.	9
Şekil 2.4. MikroRNA'ların tümör baskılayıcı ve onkogen olarak fonksiyonları	11
Şekil 2.5. Onkogenik ve tümör baskılayıcı mikroRNA'lar ve kanserdeki değişim mekanizmaları.	12
Şekil 2.6. Kolorektal Kanser' in Tanı ve Tedavisinde mikroRNA' ların Kullanımı.....	16
Şekil 2.7. MikroRNA oluşum yolu gen polimorfizmleri hücre içi mikroRNA seviyesini değiştirebilir	19
Şekil 2.8. <i>Mir146a</i> rs2910164 geninin Kromozomal Lokalizasyonu	21
Şekil 2.9. <i>Mir146a</i> rs2961920 geninin Kromozomal Lokalizasyonu	21
Şekil 2.10. Kalın bağırsağın başlıca bölümleri	22
Şekil 2.11. Midenin anatomisi.	27
Şekil 3.1. <i>Mir146a</i> rs2961920 polimorfizminin genetik varyantının tespiti real-time PCR ile allelik ayırımı.	38
Şekil 3.2. <i>Mir146a</i> rs2910164 polimorfizminin genetik varyantının tespiti real-time PCR ile allelik ayırımı.	40

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kolorektal Kanserde Onkogenik MikroRNA'lar.....	13
Çizelge 2.2. Kolorektal Kanserde Tümör Baskılayıcı MikroRNA'lar.....	14
Çizelge 2.3. Kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan risk faktörleri	24
Çizelge 3.1. Örneklerin deney ortamına hazırlanışı	36
Çizelge 3.2. Real-time PCR' da örnekler için optimizasyon programı	36
Çizelge 3.3. <i>Mir146a</i> rs2961920 örneklerinin genotipleri	38
Çizelge 3.4. <i>Mir146a</i> rs2910164 örneklerinin genotipleri	40
Çizelge 5.3. Kolon kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri	44
Çizelge 5.4. Rektum kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri	46
Çizelge 5.5. Mide, Kolon, Rektum kanseri hastaların ve kontrollerin sigara alışkanlığı yönünden karşılaştırılması.....	48
Çizelge 5.6. Mide, Kolon, Rektum kanseri hastaların ve kontrollerin alkol hikâyesi yönünden karşılaştırılması.....	50
Çizelge 5.7. Mide, Kolon, Rektum kanseri hastaların ve kontrollerin ailede kanser hikâyesi yönünden karşılaştırılması.....	52
Çizelge 5.8.1 Mide, kolon, rektum kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi.....	53
Çizelge 5.8.2 Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2910164 polimorfizmi yönünden analizi.....	54
Çizelge 5.9.1. Mide kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi.....	57
Çizelge 5.9.2. Mide kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2910164 polimorfizmi yönünden analiz.....	58
Çizelge 5.10.1. Kolon kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi.....	61
Çizelge 5.10.2. Kolon kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2910164 polimorfizmi yönünden analizi.....	62
Çizelge 5.11.1. Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi.....	65
Çizelge 5.11.2. Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin <i>mir146a</i> rs2910164 polimorfizmi yönünden analizi.....	66
Çizelge 6.1. Dünya'da <i>mir146a</i> rs2910164 genotip sıklığı.....	81

KISALTMALAR DİZİNİ

A	Adenin
Ago2	Argonaute 2
APC	Adenomatöz polipozis coli
BCL2	B-hücreli CLL/Lenfoma
Bcl-2	B hücreli lenfoma proteini
BCLXL	BCL2-Like1
BIM	BCL-2-like protein 11
bp	Baz çifti
C	Sitozin
CA	Kanser
CI	Güven aralığı
CIMP	CpG adası metilator fenotipli
CIN	Kromozomal instabilite
dk	Dakika
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilendiamintetra asetik asit
EPIC	Avrupa'da Kanser ve Beslenme Araştırması
FAP	Famlyal Adenomatöz Polipozis
G	Guanin
HNPCK	Hereditör nonpolipöz kolorektal kanserler
IGF1R	İnsülin benzeri büyüme faktör 1 reseptör
kb	Kilobaz
kDa	Kilodalton
KLL	Kronik Lenfosit Lösemi
MgCl	Magnezyum Klorür
MikroRNA	Tek iplikli RNA molekülü
miRNA*	Komplekse dahil olmayan diğer iplik anti-kılavuz iplik
ml	Mililitre

MMR	Tamir genleri
MSI	Mikrosatellite instabilite
NaCl	Sodyum Klorür
ng	NanoGram
nm	NanoMetre
OR	Odd's oranı
PACT	RNA bağlayıcı protein trans-aktivasyon yanıt element
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pri-miRNA	primer mikroRNA
Rb	Retinoblastom
RISC	RNA ile uyarılmış sessizleştirme kompleksi
RNA	Ribonükleik asit
RTKs	Reseptör trozin kinaz
S	Saniye
SDS	Sodyum dodesilsülfat
SIRT1	Sirtuin inhibisyonu
SNP	Tek nükleotit polimorfizmi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences programı
T	Timin
TE	Tris/ EDTA
TEN	Tris/ EDTA/NaCl
TGF-β	Transfer Büyüme Faktör β
TP53INP1	P53 indüklenbilir nuklear protein1
TS-mir	Tümör baskılayıcı mikroRNA'lar
μl	Mikrolitre

1. GİRİŞ

Kanser, bir grup hücrede normal bölünmeyi kontrol eden mekanizmaların çalışmamasının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır [1]. Günümüzde ölümlerin büyük bir kısmının sebebini kanserler oluşturmaktadır. Çevresel ve genetik faktörler kanser gelişme riskini artırmaktadır. Kolorektal kanser sıklığı bölgelere göre değiştiğinden hastalığın etyopatogenezinde ve önlenmesinde çevresel faktörler önemli olabilmektedir. Genetik yapı üzerinde etkili olabilen çevresel faktörler genetik olarak kanser gelişimine duyarlı olan kolonlarda, genetik değişimleri ve karsinogenezi etkileyebildiği düşünülmektedir [2-3]. Türkiye’de kanserden ölümler, kalp–damar hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. Kanser, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre sırası değişmekle beraber tüm dünyada ölüme yol açan ikinci ya da üçüncü hastalık grubudur [4-5]. En sık görülen kanser türleri ise akciğer, meme, prostat, kolorektal ve mide kanserleri olarak sıralanmaktadır. Kolorektal kanser erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda ise meme ve akciğer kanserinden sonra en sık rastlanan kanser türüdür [6]. Kolorektal kanserler hem kalıtsal (~%5), hem de sporadik (~%95) olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kanserlerin etyolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve prekanseröz hastalıklar rol oynamaktadır [7]. Mide kanseri ise dünyada en yaygın görülen dördüncü kanser türü olup, kansere bağlı ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Mide kanseri, erkeklerde ve kadınlarda, akciğer ve kolorektal kanserinden sonra sık görülen kanser türüdür [6].

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, mikroRNA’ların hücrede birçok temel işlevin düzenlenmesinde görev aldığını kaydetmiştir. Aynı zamanda hücrede mikroRNA düzeylerinin normal koşulların dışına çıkmasının insanlarda kanser gelişimi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir [8]. MikroRNA’lar genom üzerinde intron veya ekzon bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan, fakat proteine translasyonu gerçekleşmeyen fonksiyonel RNA molekülleridir [9,10]. Bu protein kodlamayan RNA molekülleri kendi nükleotit dizilerinin tamamlayıcısı olan hedef mRNA’lara bağlanıp translasyonel baskılama veya mRNA yıkımı ile transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunun düzenlenmesini gerçekleştirirler. MikroRNA ’lar bu yolağı kullanarak hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması veya hücre ölümü gibi homeostatik süreçlerde önemli rol oynarlar [11]. Yapılan çalışmalarda, mikroRNA ekspresyonunu sağlayan genlerin değişik kanserlerle ilişkili olduğu ve bu genlerin hem tümör baskılayıcı gen

hem de onkogen olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir [12]. Protein kodlayan onkogen veya tümör baskılayıcı genlerdeki değişimlerin kansere neden olduğu bilinmektedir. Son yıllarda tümör oluşumunda mikroRNA'ların da etkili olduğunun gösterilmesi ile kanserin genetik nedenlerinin daha karmaşık olduğu bildirilmiştir [13]. Kanserle ilişkilendirilmiş genomik alanlar ya da frajil bölgelerin % 50'sinden fazlasının mikroRNA'yı kodlayan genlerden oluşması mikroRNA'ların kanser patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir [14]. MikroRNA'ların kanserleşme sürecine katkıda bulunduğu ile ilgili yapılan ilk çalışma Calin ve ark. 2001 yılında Kronik Lenfosit Lösemi (KLL) 'li hastalar ile yaptıkları moleküler çalışma ile ortaya konmuştur [15].

Yüzlerce mikroRNA genleri ökaryotik organizmalar tarafından kodlanmaktadır. Bazı mikroRNA'lar protein kodlayan genlerde bulunurken, bazıları ise kodlama yapmayan transkripsiyon ünitelerinde bulunurlar. Memeli mikroRNA'ların % 70'i intronlarda ve çoğunlukla protein kodlayan genlerde yer almaktadır. Geriye kalan mikroRNA'lar kodlama yapmayan transkripsiyon ünitelerinde eşit oranlarda ekzonik ve intronik bölgelerde bulunmaktadır [16]. "Kümeler" olarak bilinen ve uzun transkripsiyonel üniteler halinde ifade edilen çoklu mikroRNA'lar yaygın olarak bulunmaktadır [17]. Genomik düzen içinde bulunan bu mikroRNA'ların çok fazla çeşidi vardır. Bunlardan biri olan *mir146a* geni, LOC285628 geninin ekzon 2 bölgesinde yer almakta olup, kromozom 5q34'de lokalizedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, kalıtsal immün yanıt ve sonradan oluşan immün yanıtların düzenlenmesinde *mir146a*'nın rol aldığı gösterilmiştir. Bununla ilgili çalışmalarda, tiroid ve meme kanserinde *mir146a* ekspresyon seviyelerinin arttığı, aksine pankreatik ve mide kanserinde ekspresyon seviyelerinin azaldığı kaydedilmiştir [18]. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, hepatosellüler kanser, prostat kanseri ve papiller tiroid kanseri gibi çeşitli insan kanserlerinde *mir146a* polimorfizminin rolü tanımlanmıştır [19-23]. *Mir146a*'nın kanser hücre hattında oluşan solid tümörlerin ilerlemesini engellediği gösterilmiştir [24, 25-27].

Polimorfizm, toplumda % 1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitlilik tipi ya da gen seçenekleri olarak tanımlanmaktadır. İnsan genomunda en çok bulunan genetik çeşitlilik tipi, DNA'daki tek nükleotit değişiklikleri olarak adlandırılan SNP'lerdir [28]. Eğer toplumun % 1 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir fonksiyon üstlenmiştir ve bazıları genetik bir belirteç gibi görev yapmaktadır. Son yıllardaki çalışmalarda; bir genin fonksiyonunu veya ekspresyonunu etkileyen tek nükleotit

polimorfizmlerinin belirlenmesi kanser başta olmak üzere bir çok karmaşık hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir [29].

Bu araştırmada; toplumumuzda *mir146a* polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmamızda; mide, kolon ve rektum kanseri tanısı konmuş hastalar grupları ile sağlıklı gruplar (yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzeyen) arasında *mir146a* geninin tek nükleotit polimorfizmi rs2961920 ve rs2910164 yönünden araştırılması hedeflenmiştir. Ülkemizde *mir146a* polimorfizmi ile ilgili yapılan birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma, mide, kolon ve rektum kanserlerinde rs2961920 ve rs2910164 polimorfizmi Türkiye'de ilk araştırma olması açısından önemlidir.



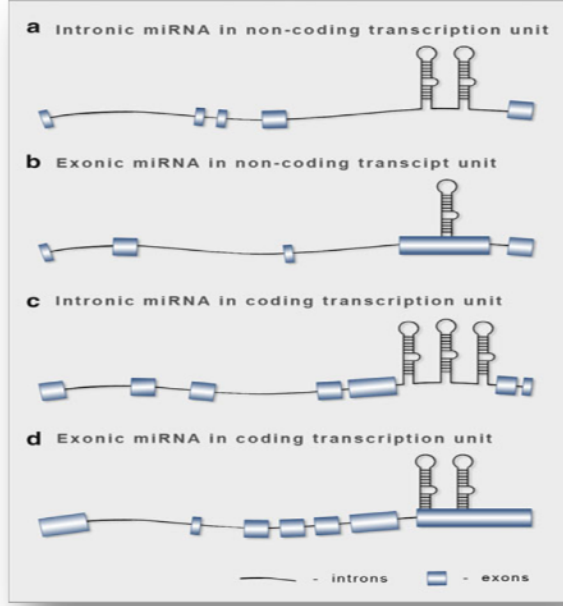
2. GENEL BİLGİLER

2.1. MikroRNA

2.1.1. Tanım ve Genomik Organizasyon

MikroRNA'lar tek zincirli yaklaşık 18-24 nükleotid uzunluğunda olan, endojen kaynaklı, genom üzerinde intron yada ekzon bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan ancak proteine translasyonu gerçekleşmeyen küçük RNA molekülleridir [9,10,30]. MikroRNA 'lar insan genomunun % 1-4 'ünü kodlamaktadır. Protein kodlayan genlerin % 10-30 'u mikroRNA'lar tarafından düzenlendiği tahmin edilmektedir [31]. MikroRNA 'lar gen ekspresyonunun posttranskripsiyonel düzenlenmesini gerçekleştirirler. İnsan hücrelerinde yaklaşık 1000 mikroRNA tanımlanmış olup bunun % 60 'ından fazlası protein kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenlemektedir [32]. MikroRNA 'lar RNA polimeraz II enzim tarafından sentezlenmekte olup, öncelikle kısa miRNA-miRNA dublekslerine ve daha sonra tek sarmallı olgun miRNA 'ya dönüşmektedirler. Bu olgun miRNA 'lar kendi nükleotid dizilerinin tamamlayıcısı olan hedef mRNA 'lara bağlanırlar ve transkripsiyon sonrasında ya translasyonun baskılanması yoluyla ya da mRNA yıkımı ile gen ifadesini değiştirirler [33]. MikroRNA 'ların hedef mRNA'lara bağlanıp insan genlerinin % 30-90 'ının ekspresyonlarını düzenlediği öngörülmektedir [34]. MikroRNA 'lar profilerasyon, farklılaşma ya da apoptoz gibi hücrel aktiviter için bu yolu kullanarak homeostatik süreçlerde önemli rol oynamaktadırlar.

Genomik lokasyonlarına göre dört grup mikroRNA geni vardır. Protein kodlamayan transkripsiyon ünitelerinde intronik mikroRNA; protein kodlamayan transkripsiyon ünitelerinde ekzonik mikroRNA; protein kodlayan transkripsiyon ünitelerinde intronik mikroRNA 'lar ya da protein kodlayan transkripsiyon ünitelerinde ekzonik mikroRNA 'lar dır. MikroRNA genlerinin yaklaşık üçte biri protein kodlayan genlerin intronlarında bulunur [35,36] (Şekil 2.1). İnsan mikroRNA 'ları Y kromozomu hariç bütün kromozomlarda bulunur ve insan genomlarında rasgele olmayan biçimde dağılırlar.



Genomik lokasyonlarına göre dört grup mikroRNA geni vardır: (a) Protein kodlamayan transkripsiyon ünitelerinde intronik mikroRNA, (b) Protein kodlamayan transkripsiyon ünitelerinde ekzonik mikroRNA, (c) Protein kodlayan transkripsiyon ünitelerinde intronik mikroRNA'lar, (d) Protein kodlayan transkripsiyon ünitelerinde ekzonik mikroRNA'lar.

Şekil 2.1. MikroRNA'nın genomik organizasyonu ve yapısı [35,36].

2.2. MikroRNA 'nın Tarihsel Gelişimi

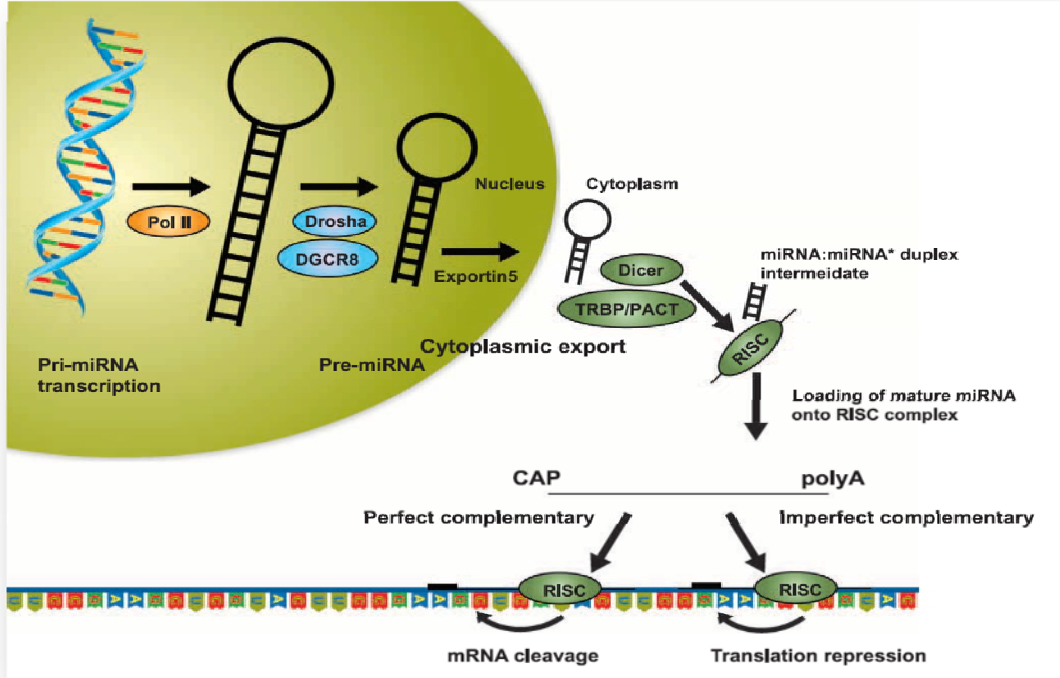
MikroRNA ilk olarak 1993 yılında, Victor Ambros laboratuvarında Lee ve ekip arkadaşlarının nematod türü bir solucan olan *Caenorhabditis elegans* 'ta yaptıkları bir çalışmada ortaya konulmuştur. Bu çalışmada *lin-4* geninin hiçbir proteini kodlamadığını bunun yanısıra 22 nükleotid uzunluğunda küçük bir RNA molekülü transkribe ettiği bildirilmiştir [37]. *Lin-4* 'ün tanımlanmasından 7 yıl sonra Reinhart ve arkadaşları, 21 nükleotid uzunluğunda olan canlıda gelişimsel zamanlamayı kontrol eden *let-7* olarak adlandırılan farklı bir RNA molekülü daha tespit edilmiştir [38]. *Let-7* 'nin önemli bir biyolojik fonksiyona sahip olması nedeniyle korunduğu belirtilmiştir [39,40]. Sonraki yıllarda neredeyse bütün çok hücreli organizmalarda *let-4* ve *let-7* 'ye benzeyen birçok küçük RNA molekülü keşfedilmiş olup, mikroRNA 'lar olarak adlandırılmışlardır [41]. MikroRNA terimi ilk 2001 'de kullanılmaya başlamıştır. MikroRNA oluşumunda görev

alan DICER enziminin keşfi ise aynı yıl içerisinde olmuştur. 2002 yılında mikroRNA-kanser ilişkisi belirlenmiş olup, *mir15* ve *mir16* 'nın kronik lenfositik lösemide down-regüle olduğu veya hiç sentezinin olmadığı gösterilmiştir. 2003 yılında mikroRNA sentez sürecinin nükleusta başladığı anlaşılmıştır. 2004 yılında ise mikroRNA 'nın virüsler tarafından da kullanıldığı gösterilmiştir [42]. Günümüzde toplam yaklaşık olarak 21643 adet farklı türlerde mikroRNA tanımlanmıştır ve mikroRNA veritabanı mirBase 'e kaydedilmiş durumdadır [43].

2.3. MikroRNA 'nın Yapısı ve Biyogenezi

MikroRNA 'lar 500 ile 3000 arası baz çiftine sahip olup saç tokası; hairpin olarak adlandırılan, "cap" ve "poli A" uzantılarına sahip bir yapıdan oluşmaktadır (Şekil 2) [44,30]. MikroRNA biyogenezi, büyüklüğü, yaklaşık 70-90 nükleotid uzunluğunda primer mikroRNA (pri-miRNA) olarak adlandırılan diziler halinde RNA polimeraz II tarafından transkribe edilerek başlatılmaktadır. Pri-miRNA transkriptleri olgun ve işlevsel mikroRNA olmak üzere iki adımlık bir süreçten meydana gelirler [10, 45-51]. İlk adımda, sap-ilmik yapısında olan pri-miRNA çekirdekte RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazı olan Drosha ve onun kofaktörü olan çift iplikli Pasha (DGCR8) nın oluşturduğu mikroişlemci kompleks tarafından pre-miRNA 'ya dönüştürülür. İkinci adımda çekirdekte oluşturulan pre-miRNA 'lar RanGTP bağımlı Exportin-5 tarafından sitoplazmaya taşınır. Exportin5 in pre-miRNA ları taşıma görevi yapması haricinde pre-miRNA yıkımdan koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir [52]. Sitoplazma içindeki pre-miRNA, RNAaz III enzim üyesi olan Dicer nükleazı tarafından kesilerek 20-22 nükleotid uzunluğunda RNA dublexi (miRNA:miRNA) haline dönüştürülür [53]. Dicer, trans-aktivasyon yanıt elemanı RNA bağlayıcı protein trans-aktivasyon yanıt element (PACT) ile işbirliği halindedir. Dicer, pre-miRNA'nın saç tokası ilmiğini keser ve miRNA:miRNA dubleksinden yalnız bir tanesi RNA ile uyarılmış sessizleştirme kompleksi (RISC) içine alınır [52-54]. RISC kompleksinin içerisinde bulunan bir RNAaz olan Argonaute 2 (Ago2) proteininin etkisiyle bu iki iplikten daha kararlı yapıda olan 5' ucu seçilir. Bu iplik kılavuz iplik olarak adlandırılır. Ago2 proteini ve rehber zincirin bir araya gelerek oluşturduğu yapı mi-RISC olarak isimlendirilmektedir. Komplekse dahil olmayan diğer iplik anti-kılavuz iplik (miRNA*) olarak tanımlanır. Bu zincir nükleazlar tarafından sindirilerek yok edilmektedir [52-55]. Olgun miRNA 'lar ise RISC kompleksine dahil olup 2-8 nükleotidlik çekirdek dizi ile kendi tamamlayıcısı olan mRNA'ya bağlanır. Eşleşme mRNA'nın 3'UTR bölgesinde meydana gelmektedir

ve mikroRNA'lar etkilerini hedefledikleri mRNA 'nın 3'UTR bölgesindeki baz eşleşmesine göre gösterirler. Komplementerlik 3'UTR bölgesinde fazla ise mRNA degrede edilir az ise mRNA 'nın translasyonu baskılanır [56] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. MikroRNA Biyogenezini [57].

2.4. MikroRNA 'ların Kansere İlişkisi

MikroRNA 'lar ve insan kanserleri arasındaki ilişki ilk olarak, Dr. Croce ve arkadaşlarının B hücreli kronik lenfositik lösemi hücrelerinin kromozom 13q14 bölgesindeki tümör baskılayıcı genleri tespit etmek amacıyla yaptıkları çalışmada ortaya çıkarılmıştır. Yapılan bu çalışmada mikroRNA 'ların kanserleşme sürecinde bir katkısı olduğu tespit edilmiştir. Kanser ve normal doku arasındaki mikroRNA 'ların ekspresyon farklılıkları kanser patogenezinde önemli bir role sahip olduklarını kanıtlamıştır [15]. 2003 yılında, insanlardaki normal dokuların ve katı tümörlerin karşılaştırılması sonucunda mikroRNA 'ların ekspresyon seviyelerinde değişikliğin olduğu ilk olarak Michael ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [58].

İnsan mikroRNA 'larının yaklaşık olarak % 50 'si DNA üzerinde kanserle ilişkili genomik ya da frajil bölgelerde kodlanmaktadır. Frajil bölgeler, kromozomlar üzerinde bulunan boşlukların ya da kırıkların oluşmasıyla ve kromozomların yeniden

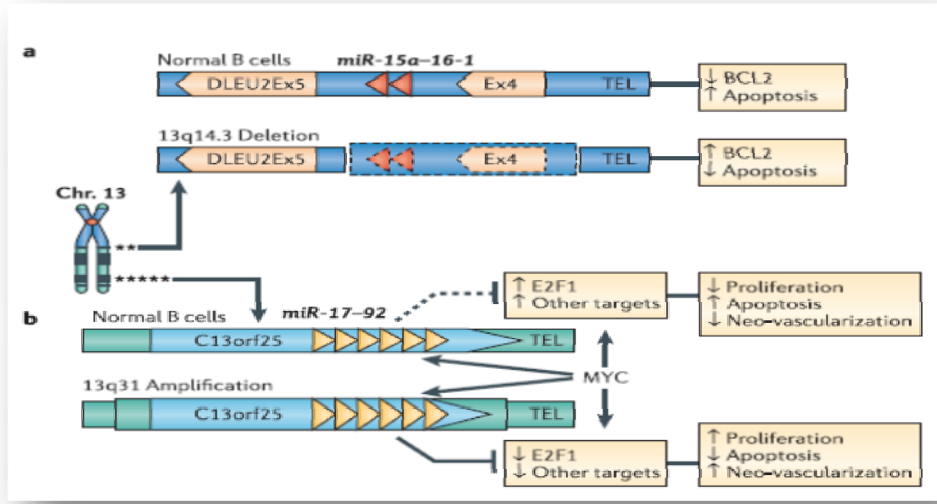
düzenlenmesiyle meydana gelen hassas ve kırılğan bölgeler olarak tanımlanmaktadır. Frajil bölgeler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bazı kanser türlerinde bu bölgelerin delesyon, duplikasyon veya translokasyon ile ilişkili kromozom kırıklarına daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kırılma veya kırılmaya yakın bölgelerde bulunan genlerin tümör oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Şekil 2.3) [59,60].

MikroRNA 'ların, tümör oluşumuna katkısı olan frajil bölgelerden kodlanmaları neoplazi patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir [41]. Yapılan çalışmalarda mikroRNA 'ların hücre büyümesi ve apoptoz mekanizmasının düzenlenmesinde görev aldığı gösterilmiştir [61,62]. Bu nedenle mikroRNA 'larda meydana gelen bazı bozukluklar hastalıklar ve kanserle de ilişkilidir [63]. MikroRNA 'ların mRNA 'yı parçalama ya da translasyonu baskılama yoluyla genlerin ifadelerini düzenledikleri bilinmektedir. Genomda oluşan delesyon ya da amplifikasyon gibi oluşumların mikroRNA 'ların ifade düzeylerinde değişikliklere sebep olmasının sonucunda işlev bozuklukları ortaya çıkmaktadır. MikroRNA 'yı kodlayan dizide delesyonun oluşması mikroRNA'nın ifadesinin azalmasına yol açmaktadır ve bunun sonucunda hedef mRNA ile onun ürünü olan protein miktarı artmaktadır. Amplifikasyon oluşumunda ise mikroRNA 'nın ifadesinin artması sonucunda hedefi olan mRNA ve ondan kodlanan protein miktarı azalmaktadır [49,64].

MikroRNA 'lar hedefledikleri mRNA 'lara göre onkogenik yada tümör baskılayıcı özelliğe sahip olabilirler. Kanser gelişme sürecine katkı sağlayan mikroRNA 'lar "onkomir" olarak adlandırılır. Onkogen olan bu mikroRNA 'lar tümör baskılayıcı genlerin baskılanmasını sağlayarak kanserlerde kontrolsüz büyümeyi artırıcı yönde etki etmektedirler. Bazı mikroRNA 'lar ise bir onkogenin ekspresyonunu kontrol etmektedir ve "tümör baskılayıcı mikroRNA'lar" (TS-mir) olarak ifade edilmektedir. Tümör baskılayıcı mikroRNA 'ların ekspresyonunun azalması onkogenlerin ekspresyonunun artmasına sebep olur ve bunun sonucunda tümör oluşumu meydana gelmektedir [65].

Kanserde tanı açısından herhangi bir genin tek başına incelenmesi yerine, gen ifadesinin genel analizi yapılmalıdır. Onbinlerce genin aynı anda incelenmesi DNA mikrodizininin kullanımı vasıtasıyla mümkün olabilmektedir. Farklı tümörlerin gen ifade profilleri kıyaslanıp moleküler düzeyde sınıflama yöntemi geliştirilmesi yoluyla gen ifade profillerinin, başka özellik bakımından benzerlik gösteren tümörleri birbirinden ayırt etmede kullanılabilirliği ve hastalığın klinik seyri veya tedaviye cevabı

yönünden bilgilendireceği tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan kanser çalışmalarında mikroRNA 'ların ifade düzeyleri normal hücrenin mikroRNA profili ile karşılaştırılması sonucunda yeni bir yaklaşım sağlanmıştır [66,67].



Şekil 2.3. Kromozom değişikliği sonrası mikroRNA ekspresyon farklılıkları ve kanserde etki mekanizmaları [13].

2.4.1. Tumor Supressör mikroRNA'lar

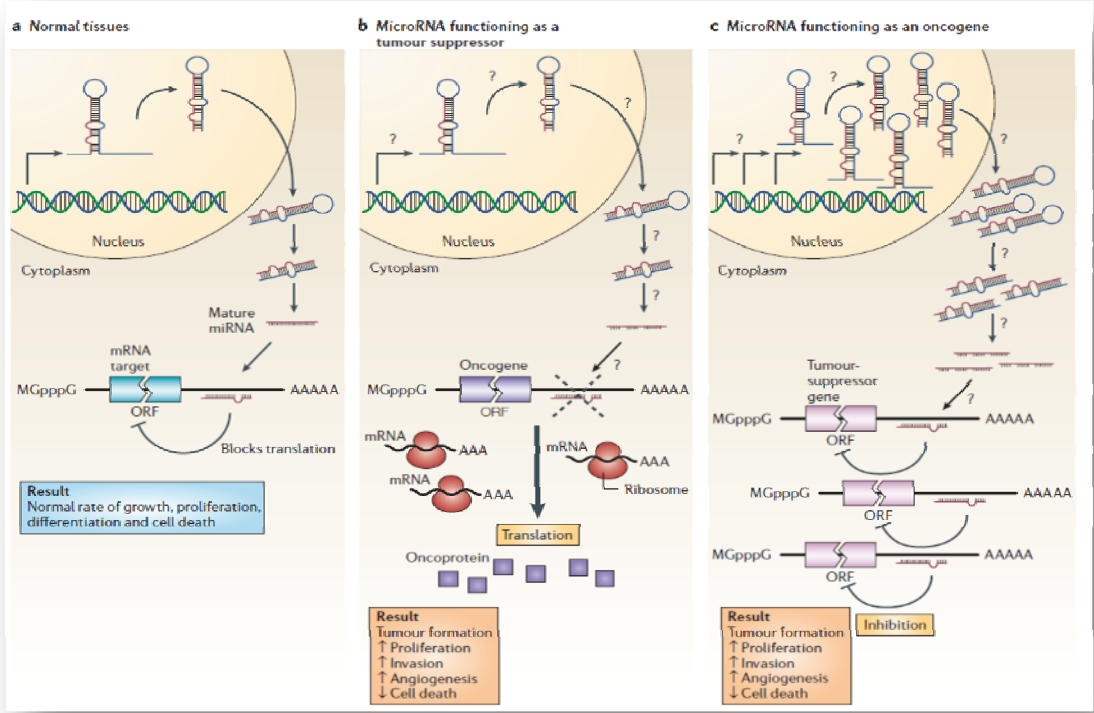
Son zamanlarda mikroRNA ekspresyon seviyelerinin tümörlü dokularda değişiklik gösterdiği birçok çalışmada belirtilmiştir. Çeşitli kanser türlerinde bazı mikroRNA 'ların ekspresyon düzeylerinin azalması tümör baskılayıcı özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Ekspresyon düzeyleri azalmış bu mikroRNA 'larla çalışmalar yapıldığında bunların genelde onkogenleri hedef aldıkları tespit edilmiştir [68]. Tümör baskılayıcı mikroRNA 'ların ekspresyon düzeylerinin azalması onkogen ekspresyonunun artmasına dolayısıyla bu durum tümör oluşumuna sebep olmaktadır (Şekil 2.4). 2001 yılında KLL hastalarında yapılan çalışmada, *mir-16-1* ve *mir15a* genlerinin keşfedilmesiyle mikroRNA 'ların kanserleşme sürecinde bir rolü olduğu görülmüştür [15]. Cimmino ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışma sonucunda ise mikroRNA 'ların etki mekanizmaları ortaya konmuştur. Bu iki mikroRNA 'nın KLL hücrelerinde ekspresyon düzeyleriyle anti-apoptotik B hücreli lenfoma proteini olan Bcl-2 'nin üretimi arasında bir ters ilişki olduğu anlaşılmıştır böylece bu genlerin tümör baskılayıcı özelliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu iki mikroRNA 'nın tümör baskılayıcı işlevinin azalması Bcl-2 proteininin yüksek seviyede üretimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir ve bunun sonucunda meydana gelen

anormal hücre büyümesinin apoptozun engellenmesiyle ortaya çıktığı tespit edilmiştir [69]. *Mir-16-1* ve *mir15a* genlerinin normal düzeylerinin kontrolsüz hücre büyümesini engellediği ve dolayısıyla tümör baskılayıcı aktivitesinin olduğu ispatlanmıştır. Tümör baskılayıcı özelliğe sahip olan bir diğer mikroRNA *Let-7* ailesinden olan *let-7b*, *let-7c*, *let-7d*, *let-7f* ve *let-7g* üyeleridir. Akciğer kanserli hastaların akciğer dokusu ile normal akciğer dokusu karşılaştırılması sonucunda genellikle düşük *let-7* seviyeleri görülmüştür. Akciğer kanseri hücre kültürü modelinde *let-7* düzeyleri normal akciğer dokusundaki düzeylere oranla arttırıldığında kanser hücrelerinde büyüme oranının büyük ölçüde azaldığı tespit edilmiştir [70].

2.4.2. Onkogen mikroRNA'lar

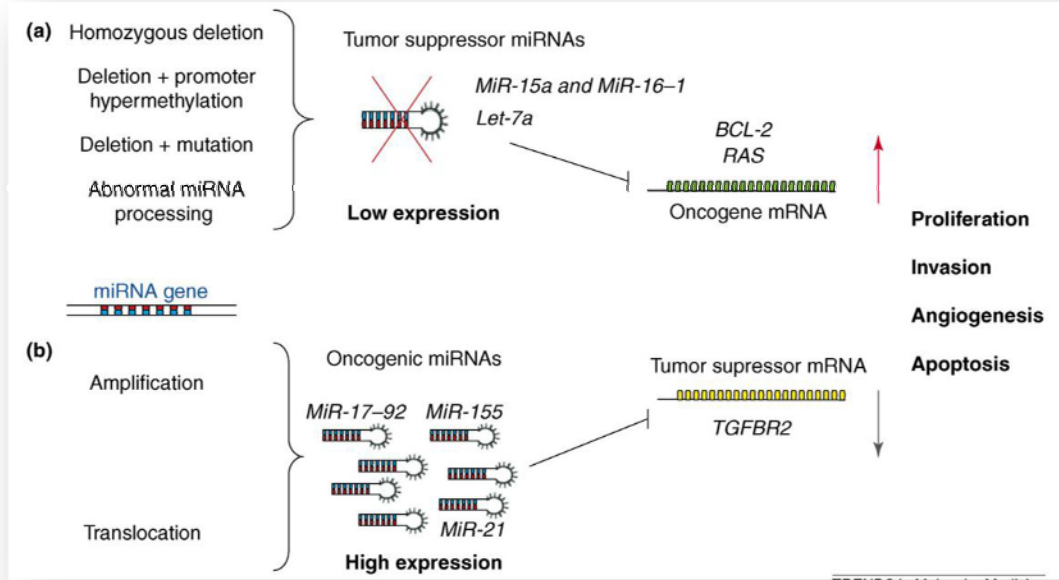
Çeşitli kanser türlerinde ekspresyonları artan bazı mikroRNA 'lar hedefleri olan tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonlarının azalmasına sebep olmaktadır ve bunun sonucunda bu mikroRNA 'ların kontrolsüz büyümeyi artırıcı ya da anti-apoptatik fonksiyon gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 2.4). Onkogenik mikroRNA 'lardan ilk keşfedilmiş olanı *mir155* 'in hedef mRNA'sı tam olarak gösterilememiş olsa da bu mikroRNA 'nın ekspresyonunun tavukta lösemi ve lenfoma oluşumunda artışa sebep olduğu belirtilmiştir [71]. Diğer bir onkogenik mikroRNA, mide, kolon, akciğer, pankreas, meme ve karaciğer kanserlerinde ekspresyonu yüksek bulunan *mir21* 'dir [72,73]. Son yapılan çalışmalarda kolorektal kanserlerde PDCD4 'ün *mir21* tarafından baskılanması sebebiyle invazyon ve metastazın ortaya çıktığı görülmüştür [74]. İnsan genomunda 13q31.3 kromozomunda bulunan *mir-17-92* gen kümesi altı adet mikroRNA (*mir17*, *mir18a*, *mir19a*, *mir20a*, *mir-19b-1*, *mir-92-1*) kodlamakta olup onkogenik etkili olduğu tespit edilen ilk mikroRNA 'dır. B hücreli lenfomaya sahip transgenik farelerde yapılan bir çalışmada, insan kanserlerinde hücre çoğalmasını tetikleyen c-myc onkogeninin ekspresyonunun artması sonucu *mir-17-92* gen kümesi ekspresyonunda da artış olduğu tespit edilmiştir [75]. Bu gen kümesi akciğer gelişiminde, bağışıklık ve hematopoetik sistemin düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Buna bağlı olarak hematolojik, meme, kolon, akciğer, pankreas, prostat, mide ve lenfoma gibi kanser türlerinde bu mikroRNA kümesinin ekspresyonlarında artış gözlenmektedir [76]. *Mir-17-92* gen kümesi, 13q31 lokusunun amplifikasyonu ya da bu gen kümesinde kodlanan pri-miRNA 'nın transkripsiyonel aktivasyonu olmak üzere iki farklı şekilde kanser gelişimine katkıda bulunmaktadır. *Mir-17-92* gen

kümesinin kontrol bölgesine bağlanan onkogenik transkripsiyon faktörü c-myc, bu genin ekspresyonunda artışa sebep olmaktadır [77].



Şekil 2.4. MikroRNA'ların tümör baskılayıcı ve onkogen olarak fonksiyonları [78].

Gen mutasyonları, genomik ve epigenetik değişimler gibi birçok mekanizma, mikroRNA'ların ekspresyonlarının artmasına veya azalmasına sebep olabilmektedir. Üstelik, polimorfizmler ve miRNA:mRNA komplementerliğini etkileyen mutasyonlar translasyona etki ederek kanser oluşumuna katkı sağlayabilmektedirler. Örneğin, *HMG2* onkogeninin mRNA'sında *let-7* komplementerliğinin bulunmaması hücrelerin onkogenik transformasyonuna sebep olmuştur [79]. Bir mikroRNA'nın birden fazla genin transkriptini hedeflemesi, malign transformasyonda meydana gelebilecek en ufak bir değişikliğin bile önemli sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir [80] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Onkogenik ve tümör baskılayıcı mikroRNA'lar ve kanserdeki değişim mekanizmaları [81].

2.5. Kolorektal Kanserde MikroRNA 'ların Rolü

Bir hastada kolorektal kanserin oluşumu, benign adenom ve polipten başlayıp malign karsinoma kadar geniş bir spektrum göstermektedir. Kolorektal kanserin ilerlemesi birkaç mekanizmayı içermektedir. Bunlar; yüksek proliferasyon, apoptotik düzenlemenin kaybı, invaziv fenotip oluşumu ve anjiyogenez oluşumunu kapsamaktadır. Bu ilerleme, birçok onkogenin artmasına ve /veya tümör baskılayıcı genlerin azalmasına sebep olmaktadır. MikroRNA 'lar, hedef mRNA 'yı baskılayarak hücre profilerasyonu, apoptoz ve farklılaşma gibi birçok hücreyel yolağı değiştirmektedir. MikroRNA ve kolorektal kanser arasındaki ilişki ilk olarak 2003 yılında Michael ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir. Sağlıklı dokularla kolorektal kanser dokularını karşılaştırdıklarında *mir143* ve *mir145* düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir [58]. MikroRNA 'lar kanser oluşumuna sebep olan yolağın düzenlenmesinde bir onkogen ya da tümör baskılayıcı olarak rol alabilirler. Onkogen mikroRNA 'lar endojen tümör baskılayıcı genleri hedef alırlar ve düzeylerini azaltırlar. Tümör baskılayıcı mikroRNA 'lar ise büyüme ve metastaz ile ilişkili genleri azaltmada önemli rol oynamaktadırlar. Onkomirlerin artması ve tümör baskılayıcı mikroRNA 'ların azalması kanser gelişimine katkıda bulunmakadır [82].

Kolorektal kanserle ilişkili mikroRNA 'lar Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Kolorektal Kanserde Onkogenik MikroRNA 'lar

MikroRNA	Hedef genler	Kanserdeki rolü	Kaynak
<i>Mir21</i>	PDCD4, TIAM1, SPRY2, PTEN TGFBR2, CDC25A	Profilerasyon, Apoptoz, İnvazyon, Migrasyon	[83-87]
<i>Mir92a</i>	PTEN	Profilerasyon, İnvazyon	[88]
<i>Mir96</i>	TP53INP1, FOXO1, FOXO3A	Profilerasyon	[89]
<i>Mir135a</i>	APC	Profilerasyon	[90]
<i>Mir135b</i>	APC	Profilerasyon	[90]
<i>Mir155</i>	MLH1, MSH2, MSH6	DNA Hasarı	[91,92]
<i>Mir214</i>	PTEN, PDLIM2	Enflamasyon	[93,94]
<i>Mir224</i>	SMAD4	Metastaz	[95]

Çizelge 2.2. Kolorektal Kanserde Tümör Baskılayıcı MikroRNA'lar

MikroRNA	Hedef genler	Kanserdeki rolü	Kaynak
<i>Let7</i>	KRAS	Proliferasyon	[96]
<i>Mir7</i>	EGFR,RAF1	Proliferasyon	[97]
<i>Mir18a</i>	KRAS	Proliferasyon	[98]
<i>Mir26b</i>	TAF12,PTP4A1,CHF R,ALS2CR2	Proliferasyon, Apoptoz, İnvazyon, Migrasyon	[99]
<i>Mir27b</i>	VEGFC	Proliferasyon, Anjiyogenez	[100]
<i>Mir34a</i>	SIRT1	Apoptoz	[101]
<i>Mir101</i>	SFHK1	Anjiyogenez	[102]
<i>Mir126</i>	VEGFA	Anjiyogenez	[103]
<i>Mir143</i>	KRAS,IGF1R	Proliferasyon	[104,105]
<i>Mir144</i>	MTOR	Proliferasyon	[106]
<i>Mir145</i>	IRS1,NRAS,IGF1R	Proliferasyon, İnvazyon, Migrasyon, Anjiyogenez	[105,107]
<i>MIR194</i>	AKT2	Proliferasyon, Apoptoz, İnvazyon, Migrasyon	[108]
<i>Mir195</i>	BCL2	<i>Apoptoz</i>	[109]
<i>Mir320a</i>	CTNNB1	<i>Proliferasyon</i>	[110]
<i>Mir365</i>	BCL2,CCND1	<i>Apoptoz</i>	[111]
<i>Mir491</i>	BCLXL	<i>Apoptoz</i>	[112]

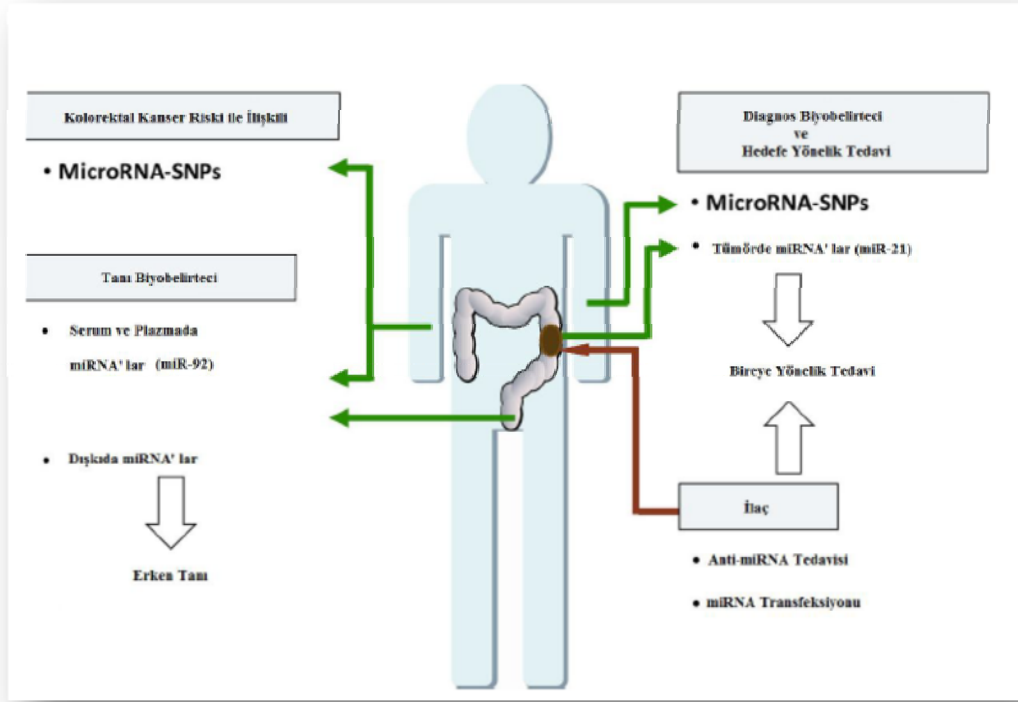
Kontrolsüz büyüme proliferasyon primer tümör gelişiminde anahtar bileşenlerdir. Kolorektal kanserde kontrolsüz proliferasyon ile ilgili önemli yolak MAP kinaz yolağıdır. Bu yolak RAS, RAF ve ERK gibi proteinleri içermektedir. Örneğin; *Let7*, *Mir143*, *Mir18a* ve *Mir145* RAS proteininin ekspresyonunu azaltarak kolorektal kanserde tümör baskılayıcı rol oynamaktadırlar [96,98,104,107]. PI3K yolağı, hücre

döngüsünün düzenlenmesiyle ilişkili bir diğer önemli sinyal yolağıdır. AKT ve mTOR gibi proteinlerle ilişkili fonksiyon bozukluğu kolorektal kanserin gelişmesinde önemlidir. Bir çalışmada, *mir194* 'ün PI3K yolağının aktivitesini azaltarak AKT2 ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur [108]. Benzer şekilde *mir144* 'ünde mTOR yolağını negatif yönde düzenleyerek engellediği gösterilmiştir [106]. Reseptör trozin kinaz (RTKs), kolorektal kanserin gelişimindeki aktive edici sinyal yolaklarında önemli rol oynamaktadır. Kolorektal kanserde *mir143* ve *mir145*'in insülin benzeri büyüme faktör reseptör 1 (IGF1R) 'in ekspresyonunu azaltarak anti tümör etkisi sağladığı gösterilmiştir [105]. Kontrolsüz hücre büyümesi apoptotik kontrolün kaybıyla ilişkilidir. Birkaç mikroRNA 'nın kolorektal kanserde apoptotik regülasyonda fonksiyon bozukluğuyla bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Örneğin *mir195* ve *mir491* mikroRNA 'ların sırasıyla *B-hücreli CLL/Lemfoma 2 (BCL2)* ve *BCL2-Like1 (BCLXL)* genlerini hedefleyerek kolorektal kanser hücrelerinde apoptozun ilerlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [109,112]. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde ve apoptozda önemli bir tümör baskılayıcı gen olan P53 proteinindeki mutasyonlar kolorektal kanserde yaygındır. MikroRNA 'lar bu proteinin aktivitesini negatif ve pozitif şekilde düzenleyebilir. Örneğin *mir96* 'nın kolorektal kanserde, P53 aktivitesini azaltıcı etkisi olan *P53 induklenebilir nuklear protein1 (TP53INP1)* mRNA 'sını hedef almasıyla kolorektal kanserde regülasyonunun azaldığı bulunmuştur [89]. *Mir34a* ise aksine sirtuin inhibisyonu 1 (SIRT1) proteinini hedef almasıyla P53 aktivitesinin azaldığı görülmüştür [101].

Kolonda ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklar da kolorektal kanser gelişimi riskine sebep olmaktadır. Örneğin *mir214* geniyle ilgili olarak sporadik kolorektal kanser ve kontrol numunelerinde önemli farklılıklar bulunmamasına rağmen kolitlerle ilişkili kolorektal kanserlerde *mir214* seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum kolitlere bağlı kolorektal kanserlerde *mir214* 'ün önemli bir rol oynadığını desteklemektedir [94].

MikroRNA 'ların farklı ekspresyon düzeyleri göstermesiyle tümörün evreleri ve klinik özellikleri arasında ilişki kurulmuştur. Dolayısıyla mikroRNA 'ların kolorektal tümörlerde ekspresyon değişimlerinin belirlenmesiyle kanserin tanı ve tedavisinde birer biyobelirteç olarak kullanılacakları düşünülmektedir [113]. Yapılan birçok çalışmada mikroRNA 'ların kanda ve serumda buldukları tespit edilmiş olup aynı zamanda dışkıda da mevcut oldukları bildirilmiştir [114,115]. Çalışmalar sonucunda *mir92* ve *mir21* gibi bazı mikroRNA 'ların kan ve dışkıdaki varlıkları araştırılarak

kolorektal kanserin erken tanısında bir belirteç olarak kullanılabilirler ifade edilmektedir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Kolorektal Kanser' in Tanı ve Tedavisinde mikroRNA' ların Kullanımı [115].

2.6. Mide Kanseri MikrokRNA' ların Rolü

Mide kanserinde mikroRNA ailesinin en önemli üyelerinden biri, *mir25*, *mir93* ve *mir160b* genlerinden oluşan *mir-160b-25* gen kümesidir [116,117]. Yapılan çalışmalarda mide kanserinde bu mikroRNA gen kümesinin ekspresyonunun yüksek olduğu bulunmuştur. *Mir-160b-25* gen kümesi, Mcm17 bölgesinde 7.kromozom üzerinde bulunur. Mcm17, hücre döngüsünün Büyüme 1 (G1) fazından DNA üzerinde uygun miktarda replikasyon çatalı oluşturmadan sorumlu olan Sentez (S) fazına geçişte önemlidir [118]. Bu durum DNA'nın birden fazla kopya oluşturmasını sağlamaktadır. Bu bölgenin aşırı ekspresyonu mikroRNA gen kümesinin onkogenik rol oynamasına sebep olmaktadır ve burada Transfer Büyüme Faktör β (TGF- β) içeren bir biyolojik tümör baskılayıcı yolağı bulunur [117,119]. Mide kanserinde *mir-106b-25*'in ekspresyonu yüksek olduğunda TGF- β efektör sinyalleri zarar görmektedir [118]. Mide kanserlerinde *mir-106b-25* gen kümesinin yüksek düzeylerde bulunması herbir olgun mikroRNA aile üyelerinin farklı ekspresyonlarına işaret etmektedir. Bu durum mide kanserlerinde transkripsiyonel kontrolün kaybına ilaveten, tümör oluşumu sırasında

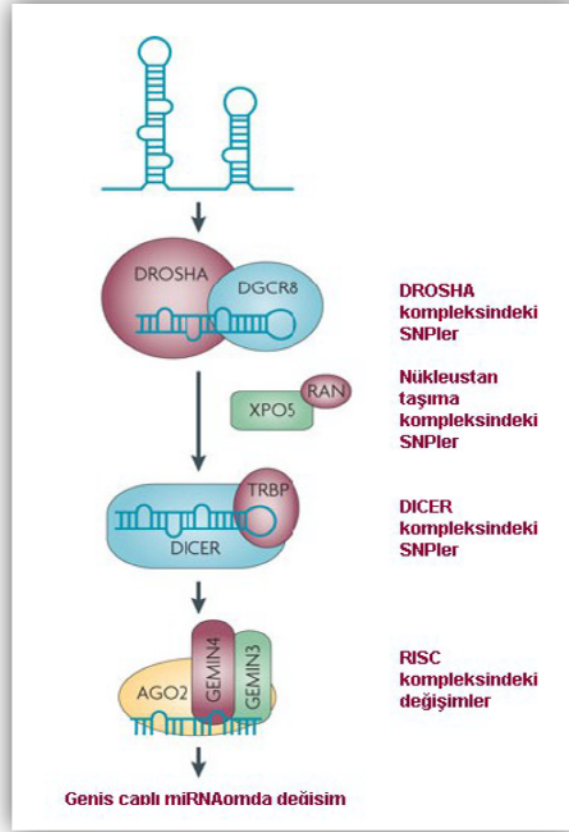
meydana gelen sayısız değişikliklerin birden fazla mikroRNA'nın etkilenmesine sebep olabileceğine işaret etmektedir [117]. Ayrıca, *mir-106b-25* 'in yüksek düzeylerde ekspresyonu TGF- β sinyalinin bozulmasına ve *BCL-2-like protein 11 (BIM)* olarak adlandırılan bir proapoptotik genin etkinliğini azaltarak apoptozun engellenmesine sebep olmaktadır [120]. Yapılan bir diğer çalışmada, potansiyel onkogen olan *mir-17-92* (*mir17*, *mir18a*, *mir19a*, *mir20a*, *mir-19b-1* ve *mir92*) gen kümesine odaklanılmıştır. Diğer üyelerin aksine, *mir20a* 'nın tek başına E2F1 düzeylerini azaltarak, bir tümör baskılayıcı gen gibi davrandığı tespit edilmiştir [121]. Bu mikroRNA 3'UTR bölgesine bağlanmaktadır ve E2F ailesindeki bazı transkripsiyon faktörlerinin geçişini düzenlemektedir. Kanserli mide dokularında *mir-17-92* ve E2F1 düzeyleri yükseltilmiştir [122]. Bazı mikroRNA 'lar, mide kanserlerinde tümör baskılayıcı gen gibi hareket edip gen ekspresyonlarını düzenleyerek, diğer hücre fonksiyonlarını değiştirebilmektedir. Örneğin, mikroRNA gen kümesi olan *let-7*, kromatin yapısını değiştirerek transkripsiyonu kontrol edebilen HMGA2 proteinini olumsuz etkilemektedir [123,124]. Bu proteinin insan embriyo gelişim sırasında yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu için hücre proliferasyonunda görev aldığı düşünölmektedir. Ancak bu durum yetişkinlerde görölmemektedir. *Let-7* 'de ise tam tersi durum söz konusudur, embriyonik gelişim aşamalarında düzeyleri belirlenemez fakat olgun dokularda farklılaştıktan sonra konsantrasyonları artmaktadır [125]. *Let-7* mikroRNA ailesi, doğrudan mRNA 'nın yıkımını gerçekleştirdiği için HMGA2 proteinini negatif şekilde düzenlemektedir. Ekspresyonu artan HMGA2, daha büyük hücrelerin oluşmasını sağlayarak tümör gelişimine öncülük etmektedir [126,127]. *Let-7* mikroRNA ailesi, *HMGA2* ve *RAS* gibi onkogenleri hedef alarak bir tümör baskılayıcı gibi hareket etme eğilimindedir ve de hücre proliferasyonunda rol aldığı için tümör ve metastaz oluşumunun önemli bir parçası olduğuna inanılmaktadır [128]. Mide kanserinde yükselmiş HMGA2 ekspresyonu daha yüksek metastaz ve daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bu proteinin yüksek ekspresyonu hastalar için prognostik faktördür ve *let-7* mide kanserinde bu proteini olumsuz şekilde düzenlemektedir [127].

2.7. MikroRNA ile İlişkili Gen Polimorfizmleri

Polimorfizm, toplumda %1 'den daha yüksek sıklıkta çeşitlilik gösteren gen seçenekleri olarak tanımlanmaktadır. İnsan genomunda en çok bulunan genetik çeşitlilik tipi, DNA daki tek nükleotit değişiklikleri olarak isimlendirilen SNP 'lerdir [28]. Genomda

bulunan SNP 'lerin birçoğu protein sentezi yapılmayan intronik ya da ekzonik bölgelerde yer almaktadır. İnsan genomunda SNP 'lerin çeşitliliği oldukça fazladır ve genom boyunca neredeyse her 100 baz çiftinde bir meydana gelmektedir. Buldukları yere göre gen ekspresyonunu etkileyebilen SNP 'ler, çeşitli hastalıklardan sorumlu olabilmektedirler [129]. Gen ekspresyonunu etkileyen mikroRNA genlerindeki SNP 'lerin bazıları mikroRNA 'ların hedef mRNA ile etkileşiminde görev almaktadır. Pri-miRNA, pre-miRNA veya olgun miRNA seviyelerinde meydana gelebilmekte olan SNP 'ler olgun miRNA 'ların ifade seviyelerini potansiyel olarak etkilemesinin sonucunda mikroRNA fonksiyonunu etkileyebilmektedir [130,131]. Birincil mikroRNA (pri-miRNA) transkripsiyonunun gerçekleştiği gen bölgesinde, olgun mikroRNA 'nın hedefinde bulunan mRNA 'nın 3'-UTR bölgesinde veya mikroRNA oluşum yolağında bulunan bileşenlere ait gen bölgelerinde yer alan polimorfizmler hücre içi mikroRNA seviyelerinde değişime yol açabilmektedir (Şekil 2.7). Son zamanlarda mikroRNA polimorfizmleri ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. 2005 yılında ilk yapılan çalışma Iwai ve Naraba tarafından mikroRNA öncülerinde SNP 'lerin tanımlanması olmuştur. 2007 yılında ise Martin ve ark. tarafından mir SNP 'lerin insan hastalıklarıyla ilişkisi ortaya konmuştur [131,132].

Ana sekansta ya da mikroRNA hedefinde; bir SNP meydana gelmesi, mir SNP olarak tanımlanmaktadır. mir SNP 'ler mikroRNA kompleksinin bağlanmasını olumsuz etkileyebilmektedirler. Sonuçta kodlanan protein seviyesinin ekspresyon seviyesi değişir ve dolayısıyla çeşitli hastalıkların oluşmasına sebep olan fenotip değişiklikleri meydana gelebilmektedir. MikroRNA 'ların hastalıklarla ilişkili bölgelerinde ve hedef bölgelerinde meydana gelen SNP 'ler gen regülasyon bozukluğunu ortaya çıkarmaktadır. Bu bozuklukların çeşitli kanserler, kardiyovasküler bozukluklar, diyabet gibi hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. MiR SNP 'ler fonksiyon kaybı veya kazanımlarına da sebep olabilmektedir. Örneğin şizofrenide *mir510* ve *mir502* 'deki SNP 'ler de fonksiyon kaybı gözlenirken, konjenital kalp hastalığında *mir196a2* 'deki SNP de fonksiyon kazanımı ortaya çıkmaktadır [131,133,134].



Şekil 2.7. MikroRNA oluşum yolu gen polimorfizmleri hücre içi mikroRNA seviyesini deüişirebilir [135].

2.7.1. *Mir146a* Gen Polimorfizmi

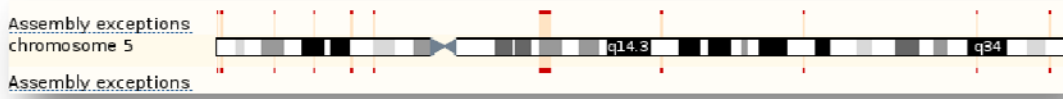
Mir146a geni 1 ekzon içermekte olup, 99 bp uzunluğunda 5. kromozom üzerinde 5q34 bölgesinde bulunmaktadır. *Mir146a*, hematopoetik hücrelerin denetlenmesi ve farklılaşması gibi birçok biyolojik yolağın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonu esnasında akut cevabın negatif yönde düzenlenmesinde rolü büyüktür [136]. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, *mir146a* geninin ekspresyonundaki değişimler inflamatuvar ve kanser gibi hastalıklarda belirlenmiş olup, bu genin ekspresyonunun engellenmesinin birkaç hastalığın patogeneğinde önemli olabileceği belirtilmiştir [137-139]. *Mir146a* geninin ekspresyonundaki değişimler pankreatik, gastrik ve oral kanser gibi bazı kanser türlerinde gösterilmiştir. *Mir146a* gen ekspresyonlarındaki artışla prostat, meme ve mide kanser hücrelerinde proliferasyon, invazyon ve metastazın azaldığı gözlemlenmiştir [24,26,140-143]. Birkaç kanser türünde, *mir146a* bir onkogen ya da bir tümör baskılayıcı gen gibi davranabilmektedir. *Mir146a* geni epitel dokunun

uyarılmasıyla mezenşimal dokuya geçişte WNT yolağını aktive ederek tümör oluşumunu azaltmaktadır [24,144-146]. Yapılan çalışmalarda, *mir146a* 'nın kanser hücre hattından oluşan solid tümörlerin ilerlemesini engellediği gösterilmiştir [23,24,147,148].

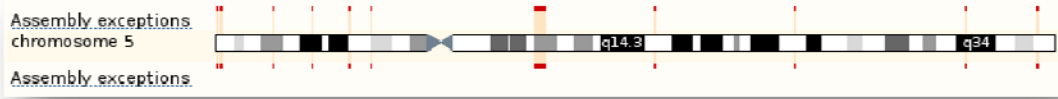
Mir146a geninin sindirim sistemi tümörlerinin gelişimi apoptoz, invazyon ve metastazla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Bazı araştırmalarda, bu genin mide kanseri hücrelerinde, hücre proliferasyonunu ve apoptozu düzenlediği gösterilmiştir. Buna ek olarak Vinci ve arkadaşları tarafından, *mir146a* 'nın kolorektal kanserdeki düzeyleri ve mikroRNA ekspresyonuna etkileri incelenmiştir [149,150]. Bir diğer çalışmada, *mir146a* ekspresyonunun EGFR ve NF- κ B düzenleyici kinaz interlökin-1 reseptör ilişkili kinaz 1 'in düzenlemesini etkilemesiyle pankreatik kanser hücrelerinin invaziv kapasitelerini artırdığı bulunmuştur [24]. Bu nedenle *mir146a* sindirim sistemi tümörlerinin ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Son çalışmaların birçoğu ise, *mir146a* ekspresyonunun, solid tümörlerin gelişmesini engellediğini ve bu genin bir tümör baskılayıcı gen olarak hareket ettiğini ortaya koymuştur [144,149,151]. 2008 'den 2013 'e kadar yapılan araştırmalarda birçok kez *mir146a* polimorfizmi ve sindirim sistemi tümörleri arasındaki ilişki raporlanmıştır. Fakat sonuçlar karışık ve çelişkilidir. *Mir146a* polimorfizminde rs2910164 G nükleotiti yerine C nükleotiti geçer ve öncül *mir146* 'nın yapısında G:U ve C:U şeklinde yanlış eşleşmelere neden olur. Bu polimorfizm olgun *mir146a* miktarının azalmasıyla sonuçlanır. Bu durum hedef genlerin transkripsiyonunu ve hastalığın patogenezi etkilemektedir [152,153].

Mir146a rs2910164 polimorfizmi, kromozomun 5q34 bölgesinde bulunan *mir146a* 'nın ekzonunda lokalizedir. 101 bp (baz çifti) uzunluğunda olan bu bölgedeki guanin (G) bazının sitozin (C) bazına dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi gerçekleşmektedir (Şekil 2.8). Diğer bir SNP olan rs2961920 bölgesi ise *mir146a* 'nın intron bölgesinde yer almaktadır. 101 bp uzunluğundaki bu bölgedeki adenin (A) bazının sitozin (C) bazına dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi meydana gelmektedir (Şekil 2.9).

Mir146a rs2961920 polimorfizminde kolorektal ve mide kanserinde henüz yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada Türk popülasyonunda daha önce çalışılmamış *mir146a* geninde iki ayrı tek nükleotit polimorfizmini rs2961920 ve rs2910164 ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.



Şekil 2.8. *Mir146a* rs2910164 geninin Kromozomal Lokalizasyonu [ensembl veri tabanı]

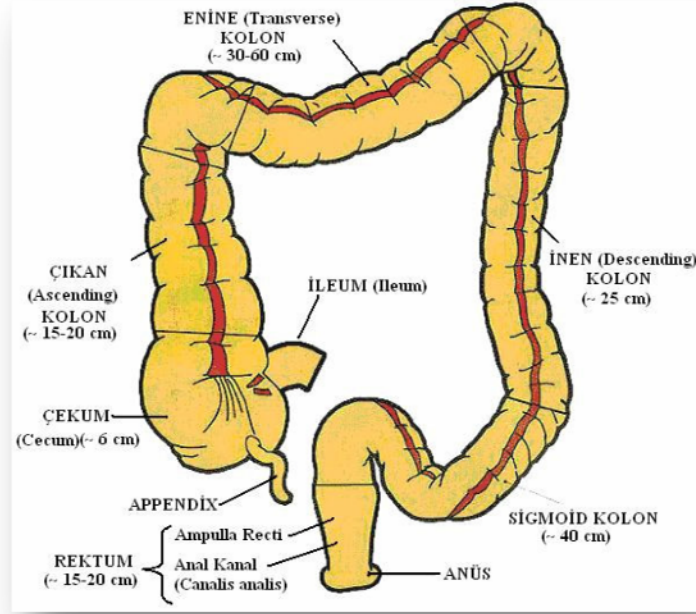


Şekil 2.9. *Mir146a* rs2961920 geninin Kromozomal Lokalizasyonu [ensembl veri tabanı]

2.8. Kolorektal Kanserler

Kalın bağırsak, sindirim kanalındaki ileumdan sonra gelen ve anüse kadar uzanan bölümdür. Kalın bağırsak, karın boşluğunun yan taraflarında, üst ve alt kısımlarında bulunur ve aynı zamanda ince bağırsaklar da içine alır. İnsanda kalın bağırsakların uzunluğu 130-150 cm iken, genişliği 3-8 cm arasındadır. Rektum ise kalın bağırsağın en son parçasını ve 3. sakral vertebra yüksekliğinden anüse kadar uzanan bölümünü oluşturur [154] (Şekil 2.10). Kanseri, rektumda oluşursa rektum kanseri; kolonun diğer kısımlarında oluşursa kolon kanseri olarak adlandırılır [155].

Kolorektal kanserin asıl nedeni, kolon ve rektumu oluşturan hücrelerde kontrolsüz çoğalmanın meydana gelmesidir. Kolorektal kanserler kanser öncüsü olarak bilinen polip zemininden gelişir. Polipler, kolon ve rektumun iç yüzeyini kaplayan hücrelerden oluşmaktadırlar [156].



Şekil 2.10. Kalın bağırsağın başlıca bölümleri [157].

2.8.1. Kolorektal Kanser İnsidansı ve Cinsiyet Dağılımı

Kolorektal kanser tüm dünyada 3. sıklıkta görülen kanser türüdür ve kanserden ölüm nedenleri sıralamasında erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden, kadınlarda meme ve tiroid kanserinden sonra üçüncü sırayı almaktadır [158]. Bu kanserde her yıl ortalama bir milyon yeni olgu ve beş yüz bin ölüm bildirilmektedir [159]. Kolorektal kanserde yaş, önemli risk faktörlerinden birisidir. Kolorektal kanser insidansı, 40-50 yaşlarda önemli derecede artmaktadır ve her on yılda bir insidansında artış gözlenir [160]. Bu insidans artışı 40 yaşında hafif, 50 yaşında daha belirgin gözlenirken en fazla artış 55 ile 74 yaşları arasında görülmektedir [161]. Kolorektal kanser görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere oranla daha yüksektir. Asya ve Afrika 'da sıklık batıya oranla daha düşüktür, ancak Doğu Avrupa ve Japonya'da son yıllarda belirgin bir artış gözlemlenmekte iken Amerika'da insidans zencilerde daha yüksektir [162]. Ülkemizde ise en sık görülen 10 kanser sıralamasında 7.24/100.000 insidans ile 7. sırada olup yılda yaklaşık 5000 yeni vaka ve yaklaşık 3200 kolorektal kansere bağlı ölüm meydana gelmektedir [163]. Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılı verilerine göre, ülkemizde kolorektal kanser görülme sıklığı tüm kanserler arasında erkeklerde ve kadınlarda üçüncü sırayı almaktadır ve erkeklerde yüz binde 22.8, kadınlarda ise yüz binde 13.8 sıklığında görülmektedir [158].

2.8.2. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanserlerin etiolojisinde; çevresel faktörler, genetik faktörler ve ailede kanser hikayesi, beslenme alışkanlıkları, sigara veya alkol kullanımı, radyasyon, obezite, kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve diyabet rol oynamaktadır [164-171]. Kolorektal kanser, yağ tüketimi fazla olan toplumlarda daha sık görülmektedir. Kolorektal kanserin görülme sıklığı yüksek olan batı ülkelerinde ortalama yağ oranı, toplam kalorinin % 40-50'sini oluştururken, düşük sıklıkta görülen toplumlarda sadece %10-15'ini oluşturmaktadır. Diyetle yağ alımı karaciğer tarafından kolesterol ve safra asidi sentezini artırmaktadır ve kolon bakterileri bu bileşikleri sekonder safra asitlerine, kolesterol metabolitlerine ve diğer toksik metabolik bileşiklere dönüştürmektedir. Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasında hasara yol açtığı ve epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir [172-175]. Gelişmiş toplumlarda, kırmızı et, şeker oranı yüksek olan besinlerle ve lifsel içerikten yoksun diyetle beslenmenin kolorektal kanser riskini artırdığı görülmektedir. Gıdalardaki doymuş veya çoklu doymamış yağların fazla olması kolorektal kanser gelişimini artırmaktadır. Ancak oleik asitten zengin diyet (zeytinyağı, balık yağı vb.) ile beslenenlerde bu risk azalmaktadır. Bol posa bırakan bitkisel liflerin tüketilmesi kanserojen maddelerin kolon mukozasıyla olan temas süresini azaltır ve bu sayede dışkı hacmini artırarak mukozal olumsuz etkilerin azalmasına neden olur. Kalsiyum, selenyum, A, C, E vitaminleri ve karotenoidlerin kolorektal kanser gelişim riskini azalttığı; buna karşın sigara, alkol, iyonize radyasyon, katkı maddeleri ve oksijen radikallerinin ise tümör oluşumunu tetiklediği belirtilmektedir [176]. Alkol kullanımı anormal DNA metilasyonu oluşturması sebebi ile kolon kanseri ve adenom görülme riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kolorektal kanser riskini arttıran alkol miktarı ortalama günlük 45 gr/dl'dir. Alkol tüketiminin günlük 30-45 gr/dl olması durumunda kolorektal kanser riskinin azaldığı bildirilmiştir [177-179]. Dünya Kanseri Araştırma Fonu ve Amerikan Kanseri Araştırma Enstitüsü tarafından 2005 yılına kadar yapılmış dokuz kohort çalışmaya dayanarak yayınlanan son raporda alkollü içeceklerden alınan etanolün fazla miktarda tüketilmesinin (30 g/gün'den fazla) erkeklerde belirgin, kadınlarda ise muhtemel bir şekilde kolorektal kanser riskini artırabileceği gösterilmiştir [180].

Kolorektal kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri Çizelge 2.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan risk faktörleri [181].

Risk faktörü	Açıklamalar
Yaş	>50
Diyet	Yağdan zengin, posadan fakir
Kişisel öyküsü	Kolorektal adenom Kolorektal karsinom
Aile öyküsü	Polipozis sendromları (FAP) Hereditör nonpolipöz kolorektal kanserli birinci dereceden akrabalar
İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları	Ülseratif kolit Chron hastalığı

Çevresel ve genetik faktörler kolorektal kanser riskinin gelişmesinde rol oynamaktadırlar. Kolorektal kanser vakaları genellikle kalıtsal olmayıp sporadik vakalardan oluşmaktadır [182]. Sporadik kolorektal kanser, aile hikayesi ya da kalıtsal bir zemini bulunmayan bireylerde gelişen kanserdir. Genellikle 50 yaşın üzerindeki bireylerde görülür ve bütün kolorektal kanserlerin % 60’ını oluşturur. Kalıtsal kolorektal kanser ise ikinci sıklıkta (% 25-30) görülmektedir ve genetik kolon kanseri gelişim şekillerinden en az anlaşılmış olanıdır [183].

Hereditör Nonpolipöz Kolorektal Kanserler (HNPCC) ve Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) kalıtsal kolorektal kanser sendromlarından en sık rastlananlarıdır ve tüm kolorektal kanser vakalarının sadece % 5 ’ini oluşturmaktadır [182]. HNPCC ’de hastaların en az üç akrabasında kolorektal kanser hikayesi bulunmaktadır. Bu hastaların en az biri 50 yaşın altındadır ve birinci derece akrabadır [184]. FAP bütün kolorektal kanser insidansının % 1 ’ini oluşturmaktadır. Hastalarda 10 ve 30 yaş arasında gelişen binlerce kolon polipi ile karakterizedir ve cerrahi müdahale yapılmaması durumunda hastaların % 100 ’ünde kolorektal kanser gelişir [185]. Hereditör nonpolipozis otozomal dominant olup en az sekiz genle ilişkilidir ve bunlardan bazıları MSH2, MSH6, MLH1 ve MLH3 ’tür. Bu genler DNA tamir mekanizmasında görev alır. Bu genlerden birinin

dahi inaktif olması genom boyunca mutasyon birikimine ve bununla bağlantılı olarak kolorektal ve diğer kanserlerin oluşumuna neden olmaktadır. HNPCC 'li hastalarda bulunan genomik kararsızlık ve mutasyon oranları daha yüksektir [186].

Obezite kolorektal kanser gelişiminde önemli bir risk faktörüdür, erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Ancak erkeklerde daha sık görülme nedenleri de tam olarak anlaşılamamakla birlikte bu durumun seks steroid hormonlarındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir [187]. Erkeklerde daha sık görülmesinin diğer bir nedeni ise, erkeklerin santral obeziteye ve yüksek insülin düzeylerine daha yatkın olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda daha az sıklıkla görülme nedeni östrojen hormonu olarak belirtilmiştir. Postmenapozal kadınlarda, östrojen hormonunun replasman tedavisinin kolon kanserine bağlı ölüm oranını azalttığı bildirilmiştir [188]. Kolorektal kanserin gelişme riskini artıran diğer bir faktör de bağırsak iltihabına bağlı olarak gelişen kolitittir [189]. Eaden ve ark. yapmış olduğu bir meta-analizde ülseratif kolit ve kolorektal kanser arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir [190]. Yapılan başka bir meta-analizde ise chron hastalığı olan bireylerde kolorektal kanser gelişme riskinin arttığı kaydedilmiştir [191]. Diyabetin kolorektal kanser gelişme riskini artırdığı yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir [192]. Yapılan birçok araştırmalara göre bu risk artışı yüksek HbA1c düzeylerine bağlanmaktadır [193]. Bu konuyla ilgili yapılan bir meta-analizde, diyabeti olan bireylerde kolorektal kanser gelişme riski %30 oranında daha fazla görüldüğü gösterilmiştir [194].

2.8.3. Kolorektal Kanserin Patogenezi

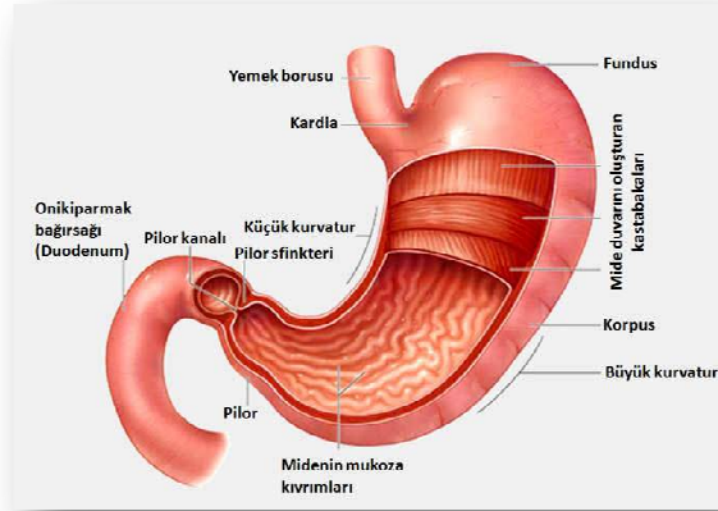
Kolorektal kanser, farklı genetik ve epigenetik geçmişe sahip heterojen bir hastalık grubudur [195]. Klinik yönetimi iyileştirmek ve hasta sonuçlarını daha iyi tahmin edebilmek için kolorektal kanserin lokalizasyonu, histolojisi, etiyolojik faktörleri ve tümörigenezin moleküler mekanizmalarına göre sınıflandırılmaya çalışılmıştır. 1980 'lerin başlarında proksimal kolon ve distal kolonda ortaya çıkan kanserlerin farklı genetik mekanizmalara sahip olduğu kabul edilmiştir [196,197]. Örneğin, FAP 'lı bireylerde distal kolon daha fazla polip göstermeye eğilimli olmasına rağmen Lynch sendromu olan bireylerde proksimal kolonda polip gözlenmektedir. Kolorektal kanserin bu ailesel kalıtımı, tümör oluşumunun farklı moleküler mekanizmalarını anlamak için ayırt edici olarak prototipler kullanılmıştır. Lynch sendromu, DNA tamir mekanizması genlerinden herhangi birinde işlev kaybı sonucu ortaya çıkar ve bu genler mikrosatellite instabilite (MSI) yolağını izler. Aksine, FAP, kromozomal instabilite (CIN) yolağının

temelini oluşturan orijinal Fearon-Vogelstein modelinde kolorektal tümör oluşumu [198] modelinin merkezi olan Adenomatöz poliposis coli (*APC*) geninde kalıtsal mutasyona sahip hastalarda ortaya çıkar. Kolorektal kanser patogenezi, hem MSI hem de CIN yolunu kullanarak tümör süpresör genlerin fonksiyon kaybına neden olmakla birlikte onkogen fonksiyonlarının oluşumuna yol açan genetik anormalliklerin temelidir. Son zamanlarda epigenetik kararsızlık kolorektal kanserlerin oluşumunda önem kazanmıştır ve yaklaşık üçte birinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [199]. DNA dizilimi ve yapısına ek olarak, gen ekspresyonu; DNA metilasyonu, histon değişiklikleri ve kromatin yeniden modellenmesi içeren bir dizi epigenetik modifikasyon ile kontrol edilir [200]. Kolorektal tümör oluşumu ile ilişkili en iyi karakterize edilmiş epigenetik modifikasyonlardan biri, promotör bölgelerinin hipermetilasyonu yoluyla genlerin susturulmasıdır (tümör süpresör ve MMR genler). Epigenetik instabilite olgusunun, kanser oluşumu sırasında hücrel çoğalmasını durdurmayı amaçlayan adaptif bir hücrel mekanizma olup olmadığı belirlenememesine rağmen, henüz tanımlanamayan genetik mutasyonlarda meydana gelen sekonder bir değişiklik, tümör hücresi oluşumu sırasında ortaya çıkması beklenen bir durumdur. Hipermetilasyon yoluyla bazı genlerin transkripsiyonel susturulması tümör gelişimine neden olduğu gösterilmiştir [201-212]. Özellikle, DNA tamir mekanizması genlerinden biri olan *MLH1*'nin hipermetilasyonu, MSI fenotipi olan sporadik kolorektal kanserlerde çoğunlukla gözlenmektedir [210,213,214]. Birçok genin, promotör bölgesi sitozin ve guanin nükleotitler bakımından zengindir, CpG adalarında sitozin kalıntılarının metilasyonu, kromozomal yapının ve gen ekspresyonunun bastırılmasına neden olmaktadır. CpG adası metilator fenotipli (CIMP) olan kolorektal kanserler, mutasyonsuz tümör baskılayıcı genlerin epigenetik fonksiyon kaybıyla karakterizedir [199,215]. CIN yolağı, hem sporadik hem de sendromik kolorektal kanserlerde önemli rol oynamaktadır. CIN tümörleri, kromozom yapısında bulunan değişiklikler veya heterozigotluk kaybı ile analiz edilebilen karyotipik anormallikler, kromozomal artış veya azalma ile karakterizedir. Bu tümörlerin birçoğu *APC*, *KRAS* ve *p53* mutasyonları içermektedir ve genellikle 18q allelik kaybı göstermektedir [195,216]. MSI yolu da hem sporadik hem de sendromik kolorektal kanserlerde rol oynar ve CIN ile karşılıklı olarak düzenlenme eğilimindedir. Sporadik kolorektal kanserlerde oluşan fonksiyon kaybı, *MLH1* genin promotör bölge metilasyonuna bağlı olarak *MLH1* ve onunla bağlantılı *PMS2*'nin ekspresyonlarının inhibisyonuna neden olur. Ayrıca bu tür kanserlerde genellikle *BRAF* mutasyonu ve nadiren de *KRAS* mutasyonları sorumludur. Lynch sendromunda, fonksiyon kaybı

genellikle DNA tamir genlerinden birinde meydana gelen germline mutasyonlarına bağlıdır. Bu hastalık türünde *BRAF* mutasyonlarına rastlanılmamıştır [217].

2.9. Mide Kanserleri

Sindirim kanalının en geniş yeri olan mide, özefagus ile duodenum arasında bulunmaktadır ve kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölgeye ayrılır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Midenin anatomisi [218].

Mide ülserinde hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve normal dokulara invazyon yapması sonucunda mide kanseri gelişmektedir. *Helicobacter pylori* kronik gastrit'in ana sebebidir. Ülser, B hücreli gastrik lenfoma ve mide kanseri oluşumunda önemli role sahiptir. Ancak *Helicobacter pylori* bulaşmış hastalarda ülser ve mide kanseri gelişme riski gastrit oluşumuna oranla çok daha düşüktür [219].

Mide kanseri başta uzak doğu ülkeleri olmak üzere dünyada birçok ülkede en sık görülen kanser türüdür. Sağlık Bakanlığı'nın 2014 yılı verilerine göre, görülme sıklığı açısından dünyada beşinci, Türkiye'de dördüncü sırada olduğu bildirilmiştir [158]. Çin'de kanserlerin % 39'unun mide kanseri ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. En çok bilinen mide kanseri sebepleri arasında beslenme şekilleri, sigara, alkol, çevresel faktörler, ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu bulunmaktadır [220]. Dünyanın birçok ülkesinde mide kanseri vaka oranları düşmesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde bu oranda artış görülmektedir [221]. Mide kanserinin en yüksek görülme sıklığı Doğu

Asya, Doğu Avrupa ve Güney Amerika iken, Batı Asya, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha düşük seyretmektedir [222].

2.9.1. Mide Kanserlerinin İnsidansı ve Cinsiyet Dağılımı

Mide kanserleri dünyada kanserden ölüm nedenlerinden birisidir. Mide kanserinin vaka ölüm oranı, kolon, meme ve prostat kanseri gibi yaygın malignitelerden daha yüksektir [223]. 2012 yılında neredeyse bir milyon 951.600 yeni mide kanseri vakası teşhis edilmiştir ve yaklaşık 7.223 ölüm meydana gelmiştir [224]. Mide kanseri insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir ve daha çok 60-80 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. 30 yaşın altındaki bireylerde ise nadir olarak görülmektedir [225,226]. Hindistan'da mide kanseri 35-55 yaş aralığı daha sık rastlanmaktadır. Kanser hemen hemen tüm ülkede erkeklerde daha sık ve kadınlara oranla 2-4 kat daha fazladır [223,227]. Mide kanseri, midenin hem proksimal hem de distal bölgesinde gelişebilir. Distal mide kanserleri, gelişmekte olan ülkelerde, siyah ırklarda ve daha düşük sosyo-ekonomik gruplarda gözlenir. Diyet faktörleri ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu distal kanserlerin gelişimi için başlıca risk faktörlerinden birisidir. Proksimal kanserler ise gelişmiş ülkelerde, beyazlar ırklarda ve daha yüksek sosyo-ekonomik sınıflarda daha sık görülür. Proksimal kanserler için başlıca risk faktörleri gastroözofageal reflü hastalığı ve obezitedir [228]. Zengin varlıklı ülkelerde mide kanseri insidansı ve ölüm oranında sürekli düşüş gözlenmektedir. Bu düşüş diyet ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu kontrolüne bağlanmıştır. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da son 60 yılda mide kanseri insidansında kademeli bir düşüş görülürken, yaygınlık oranının yüksek olduğu ülkelerdeki düşüşler de belirginleşmektedir [229,230].

2.9.2. Mide Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Mide kanseri etiyolojisi multifaktöriyel olmasına rağmen, vakaların % 80'den fazlası *Helicobacter pylori* enfeksiyonuna bağlanmaktadır. Buna ek olarak, diyet, yaşam tarzı, genetik, sosyo-ekonomik ve diğer faktörler mide kanseri oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Ağır gastrit ve kronik atrofik gastritli hastalarda gastrik mukozada bulunan bir gram negatif mikroaerofilik, spiral bakteri olan *Helicobacter pylori*, mide kanseri için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir [231,232]. Yapılan birçok meta analiz sonuçlarında, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun mide kanseri gelişme riskini yaklaşık olarak iki kat arttırdığına karar verilmiştir [233]. Duodenal ülser, mide ülseri, gastrik polip veya ülcersiz dispepsi bulunan 1526 Japon hastayı kapsayan

prospektif bir çalışmada, *Helicobacter pylori* ile enfekte hastaların % 2.9 'unda mide kanseri saptanmıştır; buna karşılık enfekte olmayan hastalardan hiçbirinde mide kanseri gelişimi gözlemlenmemiştir [234]. Şu anda, dünya nüfusunun yaklaşık % 50'si *Helicobacter pylori* tarafından enfekte olmaktadır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun prevalansı, Asya'daki farklı ülkelerde belirgin biçimde farklılık göstermektedir; gelişmekte olan ülkelerde serolojik olarak seroprevalans oranlarının sanayileşmiş, gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir [235]. *Helicobacter pylori*'nin mide kanser oluşumu için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bundan dolayı *Helicobacter pylori* 'nin kanserin oluşumunu indükleyen mekanizmalar üzerine kapsamlı bir araştırmaya yönelmiştir. Oksidatif stres oluşumu, *Helicobacter pylori* ile enfekte olan konakçılarda virulans faktörü olarak kabul edilmektedir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu reaktif oksijen ve azot türlerinin üretilmesini sağlamaktadır ve konakçı antioksidan savunma mekanizmalarını baskılaması sonucunda ise oksidatif stresin DNA hasarına yol açtığı bilinmektedir [236].

Mide kanser oluşumunda diğer bir risk faktörü ise diyetdir. Birçok popülasyonda mide kanseri riski, nişasta bakımından yüksek ve protein bakımından zayıf diyetler tüketildiğinde artış gösterirken, taze meyve ve sebze tüketiminde ise bu risk de azalma gözlemlenmiştir. Yüksek nişasta ve düşük proteinli diyet, midede asit katalizli nitrozamin bileşiklerin oluşumuna neden olur ve mide mukozasında mekanik hasar meydana gelebilir [237-239]. Park ve ark. tarafından Kore 'de yapmış oldukları ekolojik bir çalışmada buzdolabının kullanımı, meyve tüketimi ve mide kanser mortalitesi arasında negatif bir ilişki bulunurken, tuz/sodyum alımı ile mide kanser mortalitesi insidansı arasında pozitif ilişkiler belirlenmiştir [240]. D' Elia ve ark. yapmış olduğu epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda ise aşırı tuz tüketimi ile mide kanseri arasında doğrudan bir korelasyon olduğu saptanmıştır [241].

Mide kanseri için mide rahatsızlığı olan bireylerin alkol tüketimi önemli bir risk faktörüdür. Zaridze ve ark. düzenli olarak alkollü içkiler tüketen kadın ve erkeklerde mide kanseri riskinin arttığını bildirmiştir [242]. Bir popülasyona dayalı prospektif çalışmada ise, alkol ve tütün kullanımı ile mide kanser riski arasında doğrudan bir korelasyon gözlemlenmiştir [243]. Ayrıca bu çalışmada mide kanseri hastalarının kan lipid profili ile alkol tüketimi ve sigara içimi arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [244]. Avrupa'da Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC) projesinde sigara içme sıklığı ve süresi ile mide kanser riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [245]. Sigara içiminin mide mukozal bütünlüğünü koruyan prostaglandinleri azalttığı

bilinmektedir [246]. Tütün dumanının gastrit, ülserasyon ve bağırsak metaplazisi gibi prekürsör gastrik lezyonların oluşumunu indüklediği kaydedilmiştir. Sigara içenler, sigara içmeyenlere göre *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve gastroduodenal inflamasyon görülme sıklığı daha yüksektir [247].

2.9.3. Mide Kanserinin Patogenezi

Mide kanseri gelişimi, onkogenlerde, tümör süpresör genlerde, DNA tamir genlerinde, hücre döngüsü düzenleyicilerinde ve sinyal moleküllerinde çok sayıda genetik ve epigenetik değişikliğe neden olan karmaşık, çok adımlı bir süreçtir [248,249]. Mide kanseri gelişiminde ortalama 4,18 genomik değişikliğin meydana geldiği öne sürülmüştür [250]. Mide kanseri, MSI veya CIN olabilen genetik instabilite ile karakterizedir. Sporadik mide kanserlerinde ortaya çıkan en yaygın kararsızlık olarak bilinen CIN, tüm kromozomların veya kromozomların bir bölümünün eklenmesi veya çıkarılması şeklinde gözlemlenmektedir [251]. Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon analizinde, özellikle genç yaştaki hastalarda 6p21, 9p34, 11q23, 17p13, 19p13 ve 22q13 kromozomal bölgelere eklenmesi ile çok sayıda DNA kopya sayısı ortaya çıkarmıştır [252]. Mide kanseri oluşumunda tümör süpresör genlerin 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p, 7p, 7q, 8p, 9p, 11q, 12q, 13q, 14q, 17p, 18q, 21q ve 22q kromozomlarındaki heterozigotluk kayıp bölgeleri önemli rol oynamaktadır. *APC*, *p53*, *nm23* ve *Rb* lokuslarında yüksek bir heterozigotluk kayıp frekansı belirlenmiştir [251,253]. Mide kanserli bireylerde hatalı kromozom, DNA hasar yanıtı, hücre döngüsü düzenlemesi, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, tütün ve diyet nitratları gibi faktörlerin CIN 'e katkıda bulunduğu düşünülmektedir. DNA replikasyonundaki hatalar sonucu ortaya çıkan MSI, ailesel olgularda daha sık görülen mide kanserlerinin % 15-20'sinde görülür. Mide kanserinin gelişiminde birçok onkogenin mutasyonel aktivasyonu ve çoğalması izlenmiştir. K-ras onkogeni, bağırsak tipi mide kanserlerinde, prekürsör lezyonlarda, adenokarsinomlarda ve bağırsak metaplazisinde bulunurken metastatik kanser türlerinde bulunmadığı gösterilmiştir [254]. Tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan ve hücre yüzeyi reseptörü olarak görev yapan c-erbB2'nin aşırı ekspresyonu, bağırsak tipi mide kanserlerinde daha yaygındır; buna karşın, metastatik mide kanserlerinde, c-met'in, transmembran bir reseptörü olan tirozin kinaz amplifikasyonu ve FGFR2 / ErbB3 / PI3 kinaz yolunun aktive olduğu kaydedilmiştir [249,255]. Bir dizi, tümör süpresör genlerdeki değişiklikler mide kanseri patogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. *p53* geni; mide kanser öncü lezyonları, heterozigotluk kayıp, sessiz mutasyonlar ve çerçeve

kayması ile sıklıkla inaktive edilir [249,251,254]. *P53* geninin GC-AT geçişleri, diyetteki aminler ve nitratlarca üretilen kanserojen N-nitrosaminler tarafından indüklenen metastatik mide kanserlerinde yaygındır [254,256]. Mide kanserlerinde ve prekanseröz lezyonlarda, kromozom 10q23.31 de heterozigotluk kayıp ve PTEN'in mutasyonları izlenmiştir [257]. Tümör baskılayıcı olan *RUNX3* geni, mide kanseri oluşumunda da karmaşık bir süreç içerisinde [258]. *RUNX3* promotörünün kronik gastrit, bağırsak metaplazi ve mide kanserlerinde aşırı metilasyonu, bu genin mide kanserinde epigenetik gen susturulması için bir hedefdir [259].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- Realtime PCR (Qiagen, Rotar Gene Q 6000)
- Nanodrop spektrofotometresi (Maestro gen)
- Güvenlik kabini (Bilser class 2)
- Otoklav (Nüve steamArt)
- Sabit başlıklı masa üstü santrifüj (Hettich Rotina 380R)
- Mikro santrifüj (Eppendorf 5415C)
- pH metre (Jenco 672 Digital)
- Isıtma bloğu (Stuart Scientific)
- Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 218)
- Hassas terazi (Axis)
- Vorteks (Jeio Tech)
- Derin dondurucu (Bosch)
- Otomatik pipetler (P10, P20, P200, P1000, Gilson)
- Otomatik pipetler (P10, P20, P200, P1000, Discovery Comfort)
- Steril pipetler (5 ml, 10 ml)
- Otomatik pipet uçları (Sarı, mavi, beyaz)
- Steril mikrosantifüj tüpleri (1,5 ml, 0,5 ml, 0,2 ml)
- Steril sitratlı tüpler (5 ml, Venoject)
- Strip Tüp (Qiagen 0,1ml)
- Steril polipropilen test tüpleri (15 ml, 50 ml)
- Çeşitli ebatlarda erlen, beher, cam pipet ve mezürler (Teknik cam)
- Otoklav bandı (Bastos Viegas, s.a)

3.2. Kimyasal Maddeler

- Triton x 100 (Applichem)
- Proteinaz K (Vivantis,100mg)
- Tris-base (Vivantis)
- Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) (Sigma)
- Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) (Merck)
- Sodyum Klorür (Merck)
- Magnezyum Klorür, 6 sulu (Carlo Erba)
- Süktroz (Merck)
- Etil alkol (Riedel-de Haen)
- Genotyping primer/prob mix Kit (GT0192, Qiagen-Rs2961920)
- Genotyping primer/prob mix Kit (GT0191, Qiagen-Rs2910164)

3.3. Genel Çözeltiler ve Tamponlar

➤ Lizis Tamponu (pH 7,5)

- 10 mM Tris-base
- 320 mM süktroz
- % 1 Triton x100
- 4 mM MgCl₂ 6H₂O (Otoklavlandı)

➤ TE Tamponu (pH 7,5)

- 10 mM Tris-base
- 1 mM EDTA (Otoklavlandı)

➤ TEN Tamponu (pH 8,0)

- 10 mM Tris
- 2 mM EDTA
- 400 mM NaCl (Otoklavlandı)

➤ Doymuş NaCl çözeltisi

- % 10'luk SDS (Sodyum Dodesil Sülfat)
- %70'lik Etil alkol

3.4. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması:

3.4.1. Hastalar

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahisi Anabilim Dalı'nda mide, kolon ve rektum kanserleri tanısı alan 212 (mide: 73, kolon: 76 ve rektum: 63) hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya daha önce herhangi bir kanser hikâyesi olmayan yeni tanı konulmuş hastalar dahil edildi. Hastalar arasında cinsiyet, yaş ve kanserin histopatolojik tipi ile derecesi yönünden bir sınırlama yapılmadı. Bu hastaların mide, kolon ve rektum kanserleri tanısı histolojik olarak belirlendikten sonra çalışmaya alındı. Bu araştırmada yer alan hastaların bilgileri, karşılıklı konuşularak soru-cevap şeklinde soru formuna dolduruldu (Ek 1). Günlük bir paket sigara içen bireyler ile günlük bir kadeh alkol alan bireyler içiyor kabul edildi. Çalışma başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi insan araştırmaları etik komitesi tarafından onaylandı (Ek 2).

3.4.2. Kontroller

Kontrol grubu, Cumhuriyet Üniversitesi hastanesine gelen daha önce herhangi bir kanser tanısı konulmamış, radyoterapi veya kemoterapi almamış 77 kişiden oluşturuldu. Bu kişiler, hasta grubu oluşturulduktan sonra hastaların yaş, cinsiyet dağılımlarına benzer olacak şekilde belirlendi. Çalışmaya dâhil edilen tüm kontroller için soru formu karşılıklı konuşularak soru-cevap şeklinde dolduruldu (Ek 1).

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması

Mide, kolon ve rektum kanserleri tanısı konulan hastalardan ve kontrollerden, herhangi bir tedaviye başlanmadan önce, 3-4 ml kan örneği steril, sitratlı tüplere alındı. Kan örneklerinden genomik DNA izole edildi. DNA izolasyonundan geriye kalan kan -20 °C de korundu.

3.6. Genomik DNA İzolasyonu

- Genomik DNA, yüksek tuz konsantrasyonu ile DNA izolasyonu yöntemiyle izole edildi.
- Hasta ve kontrollerden 3-4 ml kan örneği steril sitratlı tüplere alındı.
- Daha sonra bu kan 15 ml'lik propilen tüpe alındı.

- Bu kan örneği üzerine 4 ml lizis tamponu ilave edildi.
- 15 dk 2200 rpm'de oda sıcaklığında santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.
- Lizis tamponu ile yıkama işlemleri 5-6 defa süpernatant berrak olana kadar tekrar edildi.
- Süpernatant berraklaşır atıldıktan sonra pellet üzerine 600 µl TEN tamponu ilave edildi.
- Sonrasında pelete 40 µl %10'luk SDS ve 7 µl (15mg/ml) Proteinaz K ilave edildi ve alt üst edilerek karıştırıldı.
- Alt üst edilen karışım 1,5 ml'lik ependorf tüpe alındı ve 55°C'de 3,5 saat ısıtma bloğunda inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra örneklerin üzerine 200 µl doymuş NaCl çözeltisi ilave edildi, 15 dk 2600 rpm'de santrifüj edildi.
- Süpernatant başka bir ependorf tüpe alındı ve 30 dk 3300 rpm'de santrifüj edildi.
- Tekrar elde edilen süpernatant 15 ml'lik propilen tüpe alındı, üzerine 2 katı hacimde etil alkol ilave edildi ve DNA çöktürüldü.
- 1,5 ml'lik ependorf tüpüne 200µl %70'lik etil alkol konuldu ve çöktürülen DNA pipet ucu ile alınarak ependorf tüpe alındı, 10 dk santrifüj edildi.
- Etil alkol pipetle çekilerek atıldı ve 5-10 dk ependorf tüpün ağız açık bırakılarak alkolün uzaklaştırılması sağlandı.
- Ependorf tüpte kalan DNA örneği üzerine 50 µl TE tamponu eklendi ve 1 gece oda ısısında çözünmesi için bırakıldı [260].

3.7. DNA Kalitesi ve Miktarının Belirlenmesi

Kandan izole edilmiş olan DNA'nın kalitesinin ve miktarının belirlenmesi için Nanodrop Spektrofotometresi kullanıldı. DNA numunelerinin okunmasında kör olarak aprojenik saf su kullanıldı ve A_{260}/A_{280} nm değerleri ölçüldü. Protein kontaminasyonu içermeyen DNA örneklerinde A_{260}/A_{280} nm oranı 1,8 değerine çok yakın, izolasyon sırasında kullanılan çözeltilerden ve proteinlerden kaynaklanan hataların varlığında A_{260}/A_{280} nm oranı 1,8'in altında, RNA varlığında ise A_{260}/A_{280} nm oranı 1,8'in üstünde

bir oran verir. A_{260}/A_{280} nm oranı 1,8 'in altında veya 2.0' in üstünde olan DNA örnekleri için yeniden DNA izolasyonu yapıldı.

DNA numunelerinin konsantrasyonu ise ng/ μ l olarak saptandı. Nanodrop spektrofotometresi ile miktar tayinleri yapılan DNA örnekleri optimizasyon çalışması sırasında her iki polimorfizm için de 2 ng/ μ l konsantrasyonlarında iyi sonuç verdiği gözlemlendi. DNA konsantrasyonları TE tamponu ile ayarlandı.

3.8. Genotipleme

Mir146a genindeki rs2961920 ve rs2910164 analizi Real-Time PCR cihazında allelik ayırım analizi kullanılarak hidroliz problemleri ile gerçekleştirildi ve deneyler aşağıdaki optimize edilmiş koşullarda çalışıldı. (Çizelge 3.1.- 3.2.)

3.8.1. Örneklerin hazırlanışı:

Çizelge 3.1. Örneklerin deney ortamına hazırlanışı

	<i>Mir146a</i> rs2961920	<i>Mir146a</i> rs2910164
Mastermix (dNTP, enzim, buffer ve tuz)	7,5 μ l	7,5 μ l
Primer/Prob	0,6 μ l	0,5 μ l
Su	4,3 μ l	4,3 μ l
DNA	2,6 μ l (toplam 2 ng)	2,7 μ l (toplam 2ng)
Toplam Hacim	15 μ l	15 μ l

3.8.2. RT-PCR Programı:

Çizelge 3.2. Real-time PCR' da örnekler için optimizasyon programı

Adım	Zaman	Sıcaklık
PCR enzim aktivasyonu	8dk	95°C
Denatürasyon (15 Döngü)	10s	95°C
Uzama (15 Döngü)	60s	60°C
Denatürasyon (40 Döngü)	10s	95°C
Uzama(Veri toplama)(40 Döngü)	60s	68°C

3.8.3. *Mir146a* rs2961920 polimorfizminin belirlenmesi

CTAGGGTGTATAAGGAAGCCTCACAA[A/C]TTTTGGGGCTCTTCTGGCATGCT
GC

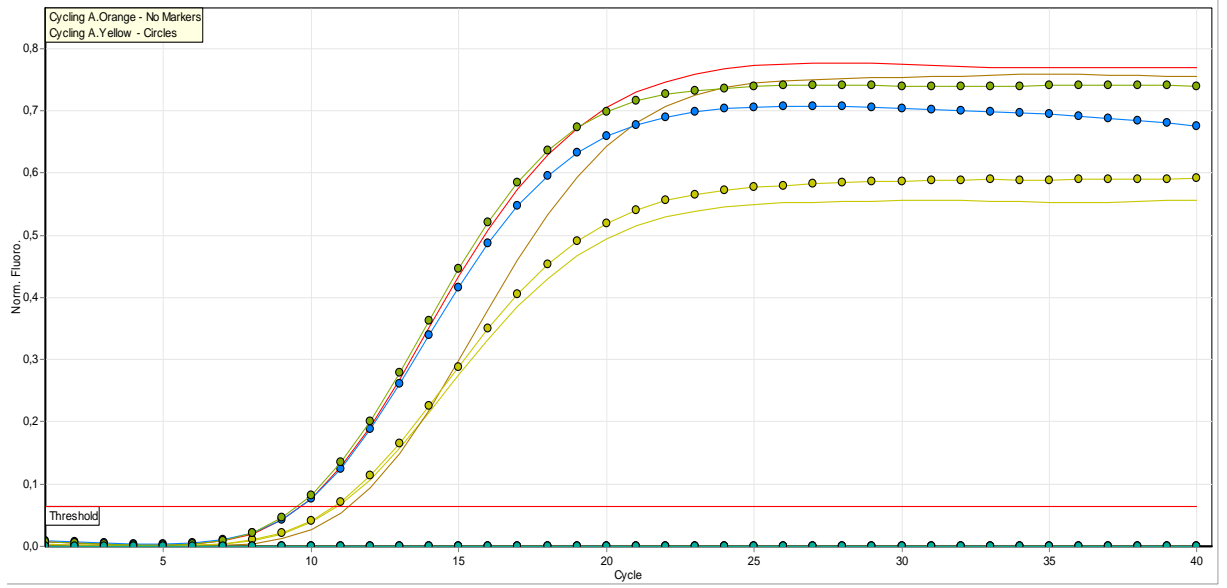
Kromozom: 5:160484499

Gen: *Mir146a*

Bölge: İtron

Baz uzunluğu: 101 bp

Mir146a rs2961920 tek nükleotid polimorfizmi real-time PCR cihazında allelik ayırım analizi ile hidroliz problemleri kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde yabancı tip spesifik olan prob turuncu kanalda floresan ışığa verirken, homozigot polimorfik tipe spesifik olan prob sarı kanalda floresan ışığa verir. Heterozigot olanlar ise her iki kanalda birden floresan ışığa verir. Şekil 3.1 'de deneyimizde hasta 1, hasta 2, hasta 3, yabancı tip-kontrol, homozigot-kontrol ve negatif genotip sonuçları gösterilmektedir. Çizelge 3.3'de hasta 1'in sadece turuncu kanalda reaksiyon verdiğini (yabancı tip AA), hasta 2'nin turuncu ve sarı kanalda reaksiyon verdiğini (heterozigot AC), hasta 3'ün ise sadece sarı kanalda reaksiyon verdiğini (homozigot CC) görmekteyiz. 4, 5 numaralı örneklerimiz ise real-time PCR kitlerimizle birlikte gelen, bunların yabancı tip veya mutant olduğunu bildiğimiz ve çıkan hasta genotip sonuçlarımızı bu kontrollere göre değerlendirdiğimiz örneklerdir. 6 numaralı örneğimiz negatif ise, kullandığımız malzemelerde ve deney yaptığımız ortamda kontaminasyon olup olmadığını tespit ettiğimiz negatif kontrolümüzdür.



Şekil 3.1. *Mir146a* rs2961920 polimorfizminin tespiti real-time PCR ile allelik ayırımı.

Çizelge 3.3. *Mir146a* rs2961920 örneklerinin genotipleri

No	Renk	İsim	Genotip	Turuncu kanal	Sarı kanal
1	■	Hasta 1	Yabanıl tip (AA)	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
2	■	Hasta 2	Heterozigot (AC)	Reaksiyon var	Reaksiyon var
3	■	Hasta 3	Mutant (CC)	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
4	■	Yabanıl Tip-Kontrol	Yabanıl tip(AA)	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
5	■	Mutant-Kontrol	Mutant(CC)	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
6	■	Negatif	---	Reaksiyon yok	Reaksiyon yok

3.8.4. *Mir146a* rs2910164 polimorfizminin belirlenmesi

CATGGGTTGTGTCAGTGTTCAGACCT[C/G]TGAAATTCAGTTCTTCAGCTGGG
AT

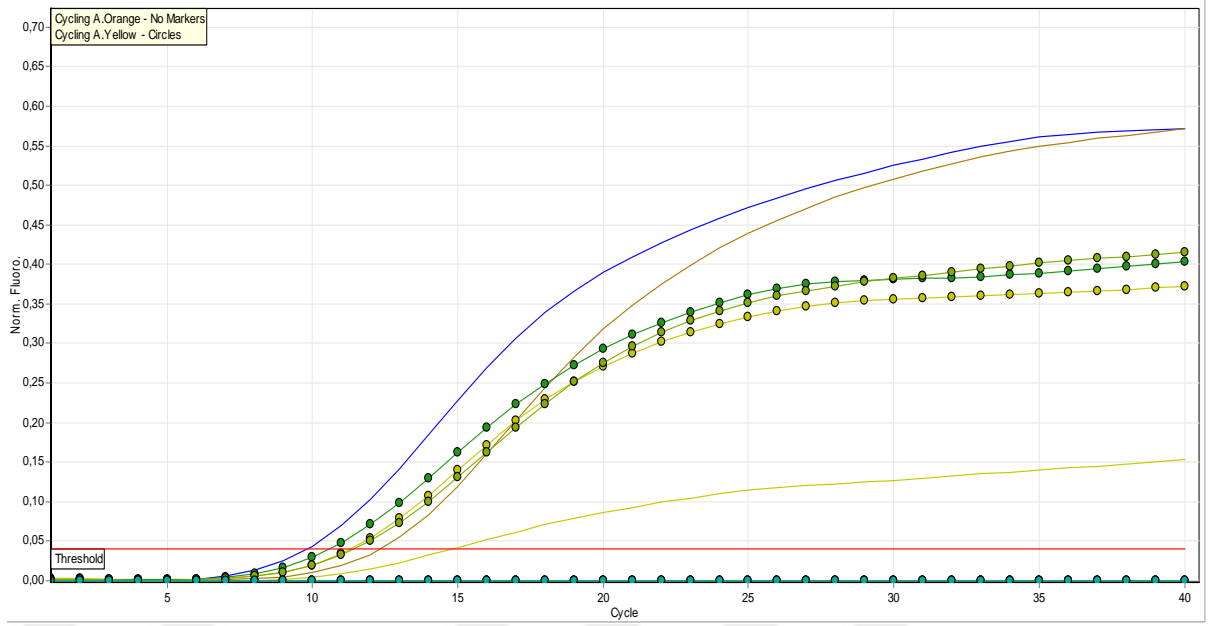
Kromozom: 5:160485411

Gen: *Mir146a*

Bölge: Ekzon







Baz uzunluğu: 101 bp

Mir146a rs2910164 tek nükleotid polimorfizm analizinde real-time PCR cihazında allelik ayırım analizi kullanılarak hidroliz problemleri ile tespit edildi. Şekil 3.2 'de gösterildiği gibi deneyimizde hasta 1, hasta 2, hasta 3, yabancı tip-kontrol, homozigot-kontrol ve negatif genotip sonuçları şekil üzerinde gösterilmektedir. Çizelge 3.4 'de hasta 1 'in sarı ve turuncu kanalda reaksiyon verdiğini (heterozigot CG), hasta 2'nin turuncu reaksiyon verdiğini (yabancı tip GG), hasta 3'ün ise sadece sarı kanalda reaksiyon verdiğini (homozigot CC) görmekteyiz. 4, 5 numaralı örneklerimiz ise real-time PCR kitlerimizle birlikte gelen, bunların yabancı tip veya mutant olduğunu bildiğimiz ve çıkan hasta genotip sonuçlarımızı bu kontrollere göre değerlendirdiğimiz örneklerdir. Altı numaralı örneğimiz negatif kontroldür.



Şekil 3.2. *Mir146a* rs2910164 polimorfizminin tespiti real-time PCR ile allelik ayırımı.

Çizelge 3.4. *Mir146a* rs2910164 örneklerinin genotipleri

No	Renk	İsim	Genotip	Turuncu kanal	Sarı kanal
1		Hasta 1	Heterozigot (CG)	Reaksiyon var	Reaksiyon var
2		Hasta 2	Yabanıl tip (GG)	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
3		Hasta 3	Mutant (CC)	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
4		Yabanıl Tip-Kontrol	Yabanıl tip(GG)	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
5		Mutant-Kontrol	Mutant(CC)	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
6		Negatif	---	Reaksiyon yok	Reaksiyon yok

4.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada incelenen mide, kolon, rektum kanseri ile *mir146a* polimorfizmi, sigara alışkanlığı, alkol alışkanlığı ve ailede kanser hikayesi arasındaki ilişki Khi-kare (χ^2) testi (yanılma değeri $\alpha=0.05$) ile belirlendi. Mide, kolon, rektum kanseri oluşumu için risk tahminleri lojistik regresyon testi uygulanarak tespit edildi.

İlişkinin derecesi % 95 CI (Confidence Interval: Güven aralığı) OR (Odds Ratio: ihtimal oranı) olarak tarif edildi. Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı (Versiyon 22.0) kullanılarak yapıldı.

5.BULGULAR

5.1. Hasta ve Kontrol Grubuna ait Genel Bilgiler

Çalışmamız kapsamında, hasta grubu; Mart 2013 ve Mart 2014 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran mide, kolon ve rektum kanseri tanısı konulmuş hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise, aynı hastanenin çeşitli anabilim dallarına (fizik tedavi, ortopedi, göz kliniği gibi) başvuran yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzeyen, daha önce herhangi bir kanser tanısı konulmamış bireylerden oluşturulmuştur. Çalışmamıza dahil olan tüm hastalar ve kontrollerle yüz yüze görüşülmüş olup bazı soruları cevaplamaları istenmiştir (Ek-1).

5.2. Mide Kanseri Hastaları ve Kontrol Grubu Demografik Bilgileri

Bu çalışmada; mide kanseri hasta grubu 73 bireyden, kontrol grubu ise 77 bireyden oluşturulmuştur. Hastalar ve kontrollerin sorulara verdikleri cevaplar ve deneysel verilerin kullanılması sonucunda *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 polimorfizmi ile mide kanseri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Mide kanseri hastaları ve kontrollerin cinsiyet, yaş aralığı, yaş ortalaması, sigara içme durumu, alkol kullanma ve ailede kanser hikâyesi gibi özellikler Çizelge 5.2 'de verilmiştir.

Çizelge 5.2. Mide kanseri hastaları ve kontrollerin demografik bilgileri

	Kontrol n (%)	Mide Ca n(%)
Birey sayısı	77	73
Cinsiyet		
Erkek	63 (81,8)	60 (82,2)
Kadın	14 (18,2)	13 (17,8)
Yaş		
Aralık	46-85	40-85
Yaş Ortalaması		
Erkek	59,33±9,38	60,28±9,85
Kadın	60,00±9,18	60,15±12,60
Sigara Hikâyesi		
İçenler	43 (55,8)	35 (47,9)
Erkek	42 (97,7)	33 (94,2)
Kadın	1 (2,3)	2 (5,8)
Alkol Hikâyesi		
İçenler	5 (6,5)	20 (27,0)
Erkek	5 (100,0)	18 (90,0)
Kadın	0 (0,0)	2 (10,0)
Ailede Kanser Hikâyesi	16 (20,8)	7 (9,5)

Çalışmamızda, kontrol grubunun 63 'ü (% 81,8) erkek, 14 'ü (% 18,2) kadındır. Hasta grubunun ise 60 'i (% 82,2) erkek, 13 'ü (% 17,8) kadındır. Hastalar ve kontrollerin yaş ortalaması sırasıyla erkeklerde 60,28±9,85 ve 59,33±9,38 iken kadınlarda 60,15±12,60 ve 60,00±9,18 olarak belirlenmiştir. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($t:0,70$, $p:0,483$, $p>0,05$). Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($\chi^2: 0,01$, $p: 0,953$). Sigara kullanımı, mide kanseri hastaları ve kontrol grubunda değerlendirilmesi sonucunda, hastalarda 35 (% 47,9) bireyin, kontrollerde ise 43 (% 55,8) bireyin sigara içtiği tespit edilmiştir. Sigara içen kontrol grubunun 42'si (% 97,7) erkek ve 1'i (% 2,3) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 33 'ü (% 94,2) erkek ve 2 'si (% 5,8) kadındır. Alkol kullanma yönünden mide kanseri olan hastalar ve kontroller değerlendirildiğinde, hasta grubunda 20 (% 27,0) bireyin, kontrol grubunda ise 5 (% 6,5) bireyin alkol kullandığı saptanmıştır. Kontrol

grubunda alkol kullanan bireylerin hepsi erkek, hasta grubunda alkol kullanan bireylerin ise 18'i (% 90,0) erkek, 2'si (% 10,0) kadındır. Ailede kanser hikâyesi yönünden incelendiğinde, kontrol grubunun 16'sının (% 20,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hasta grubunda ise 7'sinin (% 9,5) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu belirlenmiştir (Çizelge 5.2).

5.3. Kolon Kanseri Hastaları ve Kontrol Grubu Demografik Bilgileri

Bu çalışmada; kolon kanseri hasta grubu 76 bireyden, kontrol grubu ise 77 bireyden oluşturulmuştur. Hastalar ve kontrollerin sorulara verdikleri cevaplar ve deneysel verilerin kullanılması sonucunda *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 polimorfizmi ile kolon kanseri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Kolon kanseri hastaları ve kontrollerin cinsiyet, yaş aralığı, yaş ortalaması, sigara içme durumu, alkol kullanma ve ailede kanser hikâyesi gibi özellikler Çizelge 5.3 'de verilmiştir.

Çizelge 5.3. Kolon kanseri hastaları ve kontrollerin demografik bilgileri

	Kontrol n(%)	Kolon Ca n(%)
Birey sayısı	77	76
Cinsiyet		
Erkek	41 (53,2)	39 (51,3)
Kadın	36 (46,8)	37 (48,7)
Yaş		
Aralık	48-90	34-85
Yaş Ortalaması		
Erkek	63,07±6,12	62,10±9,97
Kadın	66,55±9,32	66,81±10,77
Sigara Hikâyesi		
İçenler	28 (36,4)	22(28,9)
Erkek	25 (89,3)	20 (90,9)
Kadın	3 (10,7)	2 (9,1)
Alkol Hikâyesi		
İçenler	2 (2,6)	16 (21,1)
Erkek	2 (100,0)	13 (81,2)
Kadın	0 (0,0)	3 (18,8)
Ailede Kanser Hikâyesi	16 (20,8)	9 (11,8)

Çalışmamızda, kontrol grubunun 41 'i (% 53,2) erkek, 36 'sı (% 46,8) kadındır. Hasta grubunun ise, 39 'u (% 51,3) erkek, 37 'si (% 48,7) kadındır. Hastalar ve kontrollerin yaş ortalaması sırasıyla erkeklerde 62,10±9,97 ve 63,07±6,12 iken kadınlarda 66,81±10,77 ve 66,55±9,32 olarak saptanmıştır. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (t:0,20, p:0,839, $p>0,05$). Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (χ^2 : 0,05, p : 0,811). Sigara içme durumu yönünden kolon kanseri hastaları ve kontrol grubunda değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunda, 22 (% 28,9) bireyin kontrol grubunda ise 28 (% 36,4) bireyin sigara içtiği tespit edilmiştir. Sigara içen kontrol grubunun 25 'i (% 89,3) erkek ve 3 'ü (% 10,7) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 20 'si (% 90,9) erkek ve 2 'si (% 9,1) kadındır. Alkol kullanma yönünden kolon kanseri hastalar ve kontroller değerlendirildiğinde, hasta grubunda 16 (% 21,1) bireyin kontrol grubunda ise 2 (% 2,6) bireyin alkol kullandığı saptanmıştır. Kontrol grubundaki alkol kullanan bireylerin hepsi erkek, hasta grubunda alkol kullanan bireylerin ise 13 'ü (% 81,2) erkek 3 'ü (% 18,8) kadındır. Ailede kanser hikayesi durumu yönünden değerlendirilmesi sonucunda, kontrol grubunun 16 'sının (% 20,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hasta grubunun ise 9 'unun (% 11,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu görülmüştür (Çizelge 5.3).

5.4. Rektum Kanseri Hastaları ve Kontrol Grubu Demografik Bilgileri

Bu çalışmada; rektum kanseri hasta grubu 63 bireyden, kontrol grubu ise 77 bireyden oluşturulmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yanıtladıkları cevaplar ve deneysel verilerin kullanılması sonucunda *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 polimorfizmi ile rektum kanseri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Rektum kanseri hastaları ve kontrollerin cinsiyet, yaş aralığı, yaş ortalaması, sigara içme durumu, alkol kullanma ve ailede kanser hikâyesi gibi özellikler Çizelge 5.4 'de verilmiştir.

Çizelge 5.4. Rektum kanseri hastaları ve kontrollerin demografik bilgileri

	Kontrol n(%)	Rektum Ca n(%)
Birey sayısı	77	63
Cinsiyet		
Erkek	41 (53,2)	33 (52,4)
Kadın	36 (46,8)	30 (47,6)
Yaş		
Aralık	48-90	43-83
Yaş Ortalaması		
Erkek	63,09±6,21	66,00±9,34
Kadın	66,55±9,32	63,86±10,11
Sigara Hikâyesi		
İçenler	28 (36,4)	22 (34,9)
Erkek	25 (89,2)	20 (90,9)
Kadın	3 (10,8)	2 (9,1)
Alkol Hikâyesi		
İçenler	2 (2,6)	8 (12,7)
Erkek	2 (100,0)	6 (75,0)
Kadın	0 (0,0)	2 (25,0)
Ailede Kanser Hikâyesi	16 (20,8)	8 (12,7)

Çalışmamızda, kontrol grubunun 41 'i (% 53,2) erkek, 36 'sı (% 46,8) kadındır. Hasta grubundaki bireylerin ise 33 'ü (% 52,4) erkek, 30 'u (% 47,6) kadındır. Hastalar ve kontrollerin yaş ortalaması sırasıyla erkeklerde 66,00±9,34 ve 63,09±6,21 iken kadınlarda 63,86±10,11 ve 66,55±9,32 olarak saptanmıştır. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (t:0,18, p:0,857, $p>0,05$). Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (χ^2 : 0,01, p : 0,919). Sigara içme durumu yönünden rektum kanseri hastaları ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, hasta grubunda 22 (% 34,9) bireyin kontrol grubunda ise 28 (% 36,4) bireyin sigara içtiği belirlenmiştir. Sigara içen kontrol grubunun 25 'i (% 89,2) erkek ve 3 'ü (% 10,8) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 20 'si (% 90,9) erkek ve 2 'si (% 9,1) kadındır. Alkol kullanma yönünden rektum kanseri hastaları ve kontrol grubu değerlendirilmesi sonucunda, hasta grubunda

8 (% 12,7) bireyin kontrol grubunda ise 2 (% 100,0) bireyin alkol kullandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda alkol kullanan bireylerin hepsi erkek, hasta grubunda alkol kullanan bireylerin ise 6'sı (% 75,0) erkek 2'si (% 25,0) kadındır. Ailede kanser hikayesi durumu değerlendirildiğinde, kontrol grubunun 16'sının (% 20,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hasta grubunun ise 8'inin (% 12,7) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu görülmüştür (Çizelge 5.4).

5.5. Mide, Kolon, Rektum Kanseri Hastaların ve Kontrollerin Sigara Alışkanlığı Yönünden Karşılaştırılması

Sigara kullanma durumlarına göre, mide kanseri hastaları ve kontrol grubu analiz edildiğinde, mide kanseri hastalarında % 47,9 iken, kontrol grubunda % 55,8 dir. Hastalar ve kontrollerin sigara içme yönünden yüzdeleri birbirine benzer olduğu gözlenmiştir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (χ^2 : 0,93, p : 0,333). χ^2 yöntemi ile yapılan analizde sigara içme durumunun; mide kanseri için bir risk oluşturmadığı anlaşılmıştır (Ham OR: 0,72 % 95 CI: 0,38-1,38) (Çizelge 5.5). Yaş, cinsiyet, sigara ve ailede kanser hikayesi faktörleri açısından mide kanseri grubundaki bireylerin lojistik regresyonu yapıldığında, Exp(B) ve bu değerlere karşı gelen %95 CI' sı belirlenemediği için standardize edilmiş OR değerleri verilememiştir.

Kolon kanseri hastalarında sigara içme sıklığı %28,9 iken, kontrol grubunda %36,4'dir. Hastalar ve kontroller sigara içme yönünden karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (χ^2 : 0,95, p : 0,328). χ^2 yöntemi ile yapılan analizde sigara içme durumunun; kolon kanseri için bir risk oluşturmadığı belirlenmiştir (Ham OR: 0,71 % 95 CI: 0,36-1,40) (Çizelge 5.5). Yaş, cinsiyet, alkol ve ailede kanser hikayesi faktörleri açısından kolon kanseri grubundaki bireylerin lojistik regresyonu yapıldığında, kolon grubundaki bireylerin düzeltilmiş OR'si; *OR: %95 CI: 0,35 (0,13-0,98) olarak belirlenmiştir (Çizelge 5.5).

Rektum kanseri hastalarında sigara içme sıklığı % 34,9 iken kontrol grubunda % 36,4'dür. Hastalar ve kontrollerin sigara içme yönünden yüzdeleri birbirine çok yakın olduğu görülmüştür ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (χ^2 : 0,03, p : 0,859). χ^2 yöntemi ile yapılan analizde sigara içme durumunun; rektum kanseri için bir risk oluşturmadığı saptanmıştır (Ham OR: 0,93 % 95 CI: 0,46-1,88) (Çizelge 5.5). Yaş, cinsiyet, alkol ve ailede kanser hikayesi faktörleri açısından rektum grubundaki bireylerin lojistik regresyonu yapıldığında, rektum

grubundaki bireylerin düzeltilmiş OR'si; *OR: %95 CI: 0,82 (0,31-2,16) olarak tespit edilmiştir (Çizelge 5.5).

Çizelge 5.5. Mide, Kolon, Rektum kanseri hastaların ve kontrollerin sigara alışkanlığı yönünden karşılaştırılması

Sigara Hikâyesi	İçen	İçmeyen
Birey Sayısı	n (%)	n (%)
Mide Ca	35 (47,9)	38 (52,1)
Kontrol	43 (55,8)	34 (44,2)
χ^2	0,93	
p	0,333	
Ham OR (%95 CI)	0,72 (0,38-1,38)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	-	
Kolon Ca	22 (28,9)	54 (71,1)
Kontrol	28 (36,4)	49 (63,6)
χ^2	0,95	
p	0,328	
Ham OR (%95 CI)	0,71 (0,36-1,40)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,35 (0,13-0,98)	
Rektum Ca	22 (34,9)	41 (65,1)
Kontrol	28 (36,4)	49 (63,6)
χ^2	0,03	
p	0,859	
Ham OR (%95 CI)	0,93 (0,46-1,88)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,82 (0,31-2,16)	

* Yaş, cinsiyet, alkol ve ailede kanser hikayesi yönünden düzeltildi.

5.6. Mide, Kolon, Rektum Kanseri Hastaların ve Kontrollerin Alkol Kullanma Yönünden Karşılaştırılması

Alkol kullanma durumlarına göre, mide kanseri hastaları ve kontrol grubu analiz edildiğinde, hastalarda alkol kullanma sıklığı % 27,4 iken kontrollerde % 6,5 olduğu saptanmıştır. Hastalarda alkol kullanma yüzdesi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüş olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur (χ^2 : 11,79, p : 0,001). Alkol kullanma durumunun, mide kanseri için χ^2 yöntemi ile yapılan analizde bir risk oluşturduğu tespit edilmiştir (**Ham OR:5,43 % 95 CI: 1,91-15,40**) (Çizelge 5.6).

Alkol kullanma açısından, kolon kanseri hastaları ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, hasta grubunda alkol kullanma sıklığı % 21,1 iken kontrol grubunda % 2,6 olduğu belirlenmiştir. Hasta grubundaki bireylerin alkol kullanma yüzdesi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (χ^2 :12,55, p :0,001). Alkol kullanma durumunun χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, kolon kanseri için risk oluşturduğu görülmüştür (**Ham OR: 10,00 % 95 CI: 2,21-45,20**) (Çizelge 5.6).

Alkol kullanma açısından rektum kanseri hastaları ve kontrol grubu incelendiğinde, hasta grubunda alkol kullanma sıklığı % 12,7 iken kontrol grubunda % 2,6 olduğu belirlenmiştir. Hasta grubundaki bireylerin alkol kullanma yüzdesi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir (χ^2 : 5,31, p : 0,021). Alkol kullanma durumunun χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, rektum kanseri için risk oluşturduğu anlaşılmıştır (**Ham OR: 5,45 % 95 CI: 1,11-26,69**) (Çizelge 5.6).

Çizelge 5.6. Mide, Kolon, Rektum kanseri hastaların ve kontrollerin alkol hikâyesi yönünden karşılaştırılması

Alkol Hikâyesi	İçen	İçmeyen
Birey Sayısı	n (%)	n (%)
Mide Ca	20 (27,4)	53 (72,6)
Kontrol	5 (6,5)	72 (93,5)
χ^2		11,79
<i>p</i>		0,001
Ham OR (%95 CI)		5,43 (1,91-15,40)
Kolon Ca	16 (21,1)	60 (78,9)
Kontrol	2 (2,6)	75 (97,4)
χ^2		12,55
<i>p</i>		0,001*
Ham OR (%95 CI)		10,00 (2,21-45,20)
Rektum Ca	8 (12,7)	55 (87,3)
Kontrol	2 (2,6)	75 (97,4)
χ^2		5,31
<i>p</i>		0,021*
Ham OR (%95 CI)		5,45 (1,11-26,69)

* Fisher exact test

** Yaş, cinsiyet, sigara ve ailede kanser hikayesi yönünden düzeltildi.

5.7. Mide, Kolon, Rektum Kanseri Hastaların ve Kontrollerin Ailede Kanser Hikâyesi Yönünden Karşılaştırılması

Ailede kanser görülme sıklığı yönünden mide kanseri hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda % 9,6 ve kontrol grubunda % 20,8 birinci derece akrabalarında kanser vakası olduğu saptanmıştır. Ailede kanser görülme sıklığı bakımından hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin yüzdelik oranı yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (χ^2 : 3,61 *p*: 0,057) (Ham OR: 0,39 % 95 CI: 0,15-1,03) (Çizelge 5.7).

Ailede kanser görülme sıklığı yönünden kolon kanseri hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda % 11,8 ve kontrol grubunda % 20,8 birinci derece

akrabalarında kanser vakası olduğu görülmüştür. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve hastalar karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin yüzdelik oranı yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (χ^2 :2,23, p :0,135) (Ham OR: 0,51 %95 CI: 0,21-1,24) (Çizelge 5.7). Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol faktörleri açısından kolon kanseri grubundaki bireylerin lojistik regresyonu yapıldığında, kolon grubundaki bireylerin düzeltilmiş OR'si ;*OR: %95 CI: 0,50 (0,18-1,37) olarak belirlenmiştir (Çizelge 5.7).

Ailede kanser görülme sıklığı yönünden rektum kanseri hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubu % 12,7 ve kontrol grubu % 20,8 birinci derece akrabalarında kanser vakası görüldüğü tespit edilmiştir. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin yüzdelik oranın yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (χ^2 :1,59, p :0,207) (Ham OR: 0,55 % 95 CI: 0,22-1,39) (Çizelge 5.7).

Çizelge 5.7. Mide, Kolon, Rektum kanseri hastaların ve kontrollerin ailede kanser hikâyesi yönünden karşılaştırılması

Ailede Kanser Hikâyesi	Var	Yok
Birey Sayısı	n (%)	n (%)
Mide Ca	7 (9,6)	66 (90,4)
Kontrol	16 (20,8)	61 (79,2)
χ^2	3,61	
p	0,057	
Ham OR (%95 CI)	0,39 (0,15-1,03)	
Kolon Ca	9 (11,8)	67 (88,2)
Kontrol	16 (20,8)	61 (79,2)
χ^2	2,23	
p	0,135	
Ham OR (%95 CI)	0,51 (0,21-1,24)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,50 (0,18-1,37)	
Rektum Ca	8 (12,7)	55 (87,3)
Kontrol	16 (20,8)	61 (79,2)
χ^2	1,59	
p	0,207	
Ham OR (%95 CI)	0,55 (0,22-1,39)	

* Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol yönünden düzeltildi.

5.8. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Yönünden Analizi

Mide, kolon, rektum kanserli hastaların ve kontrollerin, *mir146a* polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.8.1 ve 5.8.2 'de verilmiştir.

Buna göre mide kanserli *mir146a* rs2961920 yönünden genotiplerin 0 'ı (% 00,0) AA, 2 'si (% 25,0) AC, 6 'sı (% 75,0) CC genotipe sahip olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin genotipleri ise 32 'si (% 45,7) AA, 31 'i (% 44,3) AC, 7 'si (% 10,0) CC olduğu saptanmıştır. Mide kanseri hastaları ve kontroller *mir146a* rs2961920 polimorfizmi χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde genotip dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (χ^2 :22,48, p:0,001) (Çizelge 5.8.1).

Mide kanserli hastaların *mir146a* rs2910164 yönünden genotipleri 5 'i (% 6,8) GG, 54 'ü (% 74,0) CG ve 14 'ü (% 19,2) CC olduğu saptanmıştır. Kontrollerin genotipleri ise 6 'sı (% 7,8) GG, 43 'ü (% 55,8) CG, 28 'i (% 36,4) CC olduğu tespit edilmiştir. Hasta ve kontroller, *mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi

ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($\chi^2:5,90$, $p:0,052$) (Çizelge 5.8.2).

Kolon kanserli hastaların *mir146a* rs2961920 yönünden 18 'i (% 25,0) AA, 44 'ü (% 61,1) AC, 10 'u (% 13,9) CC genotipe sahip olduğu belirlenmiştir. Kontrollerin rs2961920 yönünden 32 'si (% 45,7) AA, 31 'i (% 44,3) AC, 7 'si (% 10,0) CC genotipe sahip olduğu saptanmıştır. Kolon kanseri hastaları ve kontroller, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi genotip dağılımları yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($\chi^2:6,67$, $p:0,036$) (Çizelge 5.8.1).

Kolon kanserli hastaların *mir146a* rs2910164 yönünden genotipleri 6 'sı (% 7,8) GG, 43 'ü (% 55,8) CG, 28 'i (% 36,4) CC genotipe sahip olduğu belirlenmiştir. Kontrollerin genotipleri ise 5 'i (% 6,6) GG, 52 'si (% 68,4) CG, 19 'u (% 25,0) CC genotipe sahip olduğu tespit edilmiştir. Kolon kanseri hastaları ve kontroller, *mir146a* rs2910164 polimorfizmi genotip dağılımları yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($\chi^2: 2,66$, $p: 0,264$) (Çizelge 5.8.2).

Çizelge 5.8.1 Mide, kolon, rektum kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi

Rs2961920	AA	AC	CC
Mide Ca	0 (00,0)	2 (25,0)	6 (75,0)
Kontrol	32 (45,7)	31 (44,3)	7 (10,0)
χ^2			22,48
p			0,001*
Kolon Ca	18 (25,0)	44 (61,1)	10 (13,9)
Kontrol	32 (45,7)	31 (44,3)	7 (10,0)
χ^2			6,67
p			0,036
Rektum Ca	25 (43,1)	30 (51,7)	3 (5,2)
Kontrol	32 (45,7)	31 (44,3)	7 (10,0)
χ^2			1,36
p			0,506*

* Fisher exact test

Rektum kanseri hastalarının *mir146a* rs2961920 yönünden genotiplerinin 25 'i (% 43,1) AA, 30 'u (% 51,7) AC, 3 'ü (% 5,2) CC olduğu saptanmıştır. Kontrollerin *mir146a* rs2961920 yönünden genotipleri ise 32 'si (% 45,7) AA, 31 'i (% 44,3) AC, 7 'si (% 10,0) CC olduğu tespit edilmiştir. Rektum kanseri hastaları, *mir146a* rs2961920

polimorfizmi genotip dağılımları yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($\chi^2:1,36, p:0,506$) (Çizelge 5.8.1).

Rektum kanseri hastalarının *mir146a* rs2910164 yönünden genotiplerinin 4 'ü (% 6,3) GG, 43 'ü (% 68,3) CG, 16 'sı (% 25,4) CC olduğu belirlenmiştir. Kontrollerin genotipleri ise, 6 'sı (% 7,8) GG, 43 'ü (% 55,8) CG, 28 'i (% 36,4) CC olduğu görülmüştür. Rektum kanseri hastaları ve kontroller, *mir146a* rs2910164 polimorfizmi genotip dağılımları yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($\chi^2:2,29, p:0,317$) (Çizelge 5.8.2).

Çizelge 5.8.2 Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden analizi

Rs2910164	GG	CG	CC
Mide Ca	5 (6,8)	54 (74,0)	14 (19,2)
Kontrol	6 (7,8)	43 (55,8)	28 (36,4)
χ^2		5,90	
<i>P</i>		0,052	
Kolon Ca	6 (7,8)	43 (55,8)	28 (36,4)
Kontrol	5 (6,6)	52 (68,4)	19 (25,0)
χ^2		2,66	
<i>P</i>		0,264	
Rektum Ca	4 (6,3)	43 (68,3)	16 (25,4)
Kontrol	6 (7,8)	43 (55,8)	28 (36,4)
χ^2		2,29	
<i>P</i>		0,317*	

* Fisher exact test

5.9. Mide Kanseri ile *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Mide kanseri hastaların ve kontrollerin, *mir146a* polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.9.1 ve 5.9.2 'de verilmiştir. *Mir146a* rs2961920 polimorfizminin χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, mide kanseri hastaları ve kontroller A alleli ve C alleli yönünden değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($\chi^2:18,71, p:0,0001, \text{Ham OR: } 14,78 \% 95 \text{ CI: } 3,00-98,56$) (Çizelge 5.9.1).

Mir146a rs2910164 polimorfizmi χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, mide kanseri hastaları ve kontroller G alleli ve C alleli yönünden değerlendirilmesi sonucunda

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :2,07, p :0,151, Ham OR: 0,71 % 95 CI: 0,34-1,16) (Çizelge 5.9.2).

Codominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA genotipi referans alınarak yapılan analizde AC genotipi ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :2,00, p :0,157, Ham OR: 0,49 % 95 CI: 0,38-0,63) (Çizelge 5.9.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 :0,41, p :0,519, Ham OR:1,50 % 95 CI: 0,43-5,27) (Çizelge 5.9.2).

Codominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (**χ^2 :17,04 , p :0,001 Ham OR: 0,18 % 95 CI: 0,09-0,35**) (Çizelge 5.9.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :0,55, p :0,456, Ham OR:0,60 % 95 CI: 0,15-2,31) (Çizelge 5.9.2).

Dominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AC+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında anlamlı bir farklılık gözlendi (**χ^2 :6,20, p :0,013 Ham OR: 0,54 % 95 CI: 0,43-0,67**) (Çizelge 5.9.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :0,04, p :0,825, Ham OR:1,14 % 95 CI: 0,33-3,94) (Çizelge 5.9.2).

Recessive genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA+AC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (**χ^2 :21,84 , p :0,001 , Ham OR: 27,00 % 95 CI: 4,55-160,2**) (Çizelge 5.9.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi (**χ^2 :5,49, p :0,019, Ham OR: 0,41 % 95 CI: 0,19-0,87**) (Çizelge 5.9.2).

Overdominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi AA+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :1,09, p : 0,296 Ham OR: 0,41 % 95 CI: 0,07-2,22) (Çizelge 5.9.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi GG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2 :5,39, p :0,020 Ham OR:0,44 % 95 CI: 0,22-0,88) (Çizelge 5.9.2).



Çizelge 5.9.1. Mide kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi

	Kontrol (n=70)(%)	Mide Kanseri (n=8)(%)	X ²	p değeri	OR (95% CI)	Düzeltilmiş OR (95% CI)
Rs2961920 (A /C)						
<i>A</i>	95(%67,0)	2(%12,5)				
<i>C</i>	45(%33,0)	14(%87,5)	18,71	0,0001 *	14,78(3,00-98,56)	
Codominant						
<i>AA</i>	32(%45,7)	0(%0,0)	Referans			
<i>AC</i>	31(%44,3)	2(%25,0)	2,00	0,157*	0,49(0,38-0,63)	-
<i>CC</i>	7(%10,0)	6(%75,0)	17,04	0,001 *	0,18(0,09-0,35)	-
Dominant						
<i>AA</i>	32(%45,7)	0(%0,0)	Referans	-	-	
<i>AC+CC</i>	38(%54,3)	8(%100,0)	6,20	0,013 *	0,54(0,43-0,67)	-
Recessive						
<i>AA+AC</i>	63(%90,0)	2(%25,0)	Referans	-	-	
<i>CC</i>	7(%10,0)	6(%75,0)	21,84	0,001 *	27,00(4,55-160,2)	6,98(1,92-25,30)**
Overdominant						
<i>AA+CC</i>	39(55,7%)	6(%75,0)	Referans	-	-	
<i>AC</i>	31(44,3%)	2(%25,0)	1,09	0,296*	0,41(0,07-2,22)	0,85(0,13-5,67)**

* Fisher exact test

** Düzeltilmiş OR

Çizelge 5.9.2. Mide kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden analiz

	Kontrol (n=77)(%)	Mide Kanseri (n=73)(%)	X ²	p değeri	OR (95% CI)	Düzeltilmiş OR (95% CI)
Rs2910164 (G /C)						
G	55(%35,8)	64(%43,8)				
C	99(%64,2)	82(%56,2)	2,07	0,151	0,71(0,34-1,16)	
Codominant						
GG	6(%7,8)	5(%6,8)	referans			
CG	43(%55,8)	54(%74,0)	0,41	0,519	1,50(0,43-5,27)	1,85(0,47-7,25)**
CC	28(%36,4)	14(%19,2)	0,55	0,456	0,60(0,15-2,31)	0,73(0,35-1,50)**
Dominant						
GG	6(%7,8)	5(%6,8)	referans	-	-	
CG+CC	71(%92,2)	68(%93,2)	0,04	0,825	1,14(0,33-3,94)	1,12(0,59-2,15)**
Recessive						
GG+CG	49(%63,6)	59(%80,8)	referans	-	-	
CC	28(%36,4)	14(%19,2)	5,49	0,019	0,41(0,19-0,87)	0,57(0,38-0,86)**
Overdominant						
GG+CC	34(%44,2)	19(%26,0)	referans	-	-	
CG	43(%55,8)	54(%74,0)	5,39	0,020	0,44(0,22-0,88)	0,35(0,16-0,74)**

** Düzeltilmiş OR

5.10. Kolon Kanseri ile *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Kolon kanseri hastaların ve kontrollerin *mir146a* polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.10.1 ve 5.10.2 'de verilmiştir. *Mir146a* rs2961920 polimorfizminin χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, kolon kanseri hastaları ve kontroller A alleli ve C alleli yönünden değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($\chi^2:4,54$, $p:0,033$, **Ham OR: 1,69 % 95 CI: 1,01-2,82**) (Çizelge 5.10.1).

Mir146a rs2910164 polimorfizmi χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, kolon kanseri hastaları ve kontroller G alleli ve C alleli yönünden değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($\chi^2:0,83$, $p:0,361$, **Ham OR: 0,81 % 95 CI: 0,49-1,31**) (Çizelge 5.10.2).

Codominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA genotipi referans alınarak yapılan analizde AC genotipi ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($\chi^2:6,1$, $p:0,013$, **Ham OR: 2,52 % 95 CI: 1,20-5,27**) (Çizelge 5.10.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($\chi^2:0,34$, $p:0,559$, **Ham OR:1,45 % 95 CI: 0,41-5,08**) (Çizelge 5.10.2).

Codominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($\chi^2:2,72$, $p:0,099$ **Ham OR: 2,54 % 95 CI: 0,82-7,82**) (Çizelge 5.10.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($\chi^2:0,09$, $p:0,760$, **Ham OR: 0,81 % 95 CI: 0,22-3,06**) (Çizelge5.10.2).

Dominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AC+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlendi ($\chi^2:6,67$, $p:0,010$ **Ham OR: 2,53 % 95 CI:**

1,24-5,14) (Çizelge 5.10.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :0,08, p :0,771, Ham OR:1,20 % 95 CI: 0,35-4,11) (Çizelge 5.10.2).

Recessive genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA+AC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2 :0,51, p :0,470, Ham OR: 1,46 % 95 CI: 0,52-4,05) (Çizelge 5.10.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :2,32, p :0,128, Ham OR:0,58 % 95 CI: 0,29-1,17) (Çizelge 5.10.2).

Overdominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (χ^2 :4,04, p :0,045 **Ham OR:1,98 % 95 CI: 1,01-3,85) (Çizelge 5.10.1).** *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi (χ^2 :2,57, p :0,109 Ham OR: 1,71% 95 CI: 0,89-3,32) (Çizelge 5.10.2).

Çizelge 5.10.1. Kolon kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi

	Kontrol (n=70)(%)	Kolon Kanseri (n=72)(%)	X ²	p değeri	OR (95% CI)	Düzeltilmiş OR (95% CI)
Rs2961920(A /C)						
<i>A</i>	95(%67,0)	80(%55,0)				
<i>C</i>	45(%33,0)	64(%45,0)	4,54	0,033	1,69(1,01-2,82)	
Codominant						
<i>AA</i>	32(%45,7)	18(%25,0)	Referans			
<i>AC</i>	31(%44,3)	44(%61,1)	6,17	0,013	2,52(1,20-5,27)	1,96(0,89-4,27) **
<i>CC</i>	7(%10,0)	10(%13,9)	2,72	0,099	2,54(0,82-7,82)	1,36(0,69-2,68) **
Dominant						
<i>AA</i>	32(%45,7)	18(%25,0)	referans	-	-	
<i>AC+CC</i>	38(%54,3)	54(%75,0)	6,67	0,010	2,53(1,24-5,14)	1,42(0,97-2,07) **
Recessive						
<i>AA+AC</i>	63(%90,0)	62(%86,1)	referans	-	-	
<i>CC</i>	7(%10,0)	10(%13,9)	0,51	0,470	1,46(0,52-4,05)	1,19(0,68-2,11) **
Overdominant						
<i>AA+CC</i>	39(55,7%)	28(38,9%)	referans	-	-	
<i>AC</i>	31(44,3%)	44(61,1%)	4,04	0,045	1,98(1,01-3,85)	1,68(0,81-3,50) **

** Düzeltilmiş OR

Çizelge 5.10.2. Kolon kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden analizi

	Kontrol (n=77)(%)	Kolon Kanseri (n=76)(%)	X²	p değeri	OR (95% CI)	Düzeltilmiş OR (95% CI)
Rs2910164 (G /C)						
G	55(%35,8)	62(%40,8)				
C	99(%64,2)	90(%59,2)	0,83	0,361	0,81(0,49-1,31)	
Codominant						
GG	6(%7,8)	5(%6,6)	referans			
CG	43(%55,8)	52(%68,4)	0,34	0,559	1,45(0,41-5,08)	1,53(0,37-6,25)**
CC	28(%36,4)	19(%25,0)	0,09	0,760	0,81(0,22-3,06)	0,88(0,43-1,81)**
Dominant						
GG	7(%7,8)	5(%6,6)	referans	-	-	
CG+CC	71(%92,2)	71(%93,4)	0,08	0,771	1,20(0,35-4,11)	1,15(0,30-4,38)**
Recessive						
GG+CG	49(%63,6)	57(%36,4)	referans	-	-	
CC	28(%75,0)	19(%25,0)	2,32	0,128	0,58(0,29-1,17)	0,78(0,54-1,13)**
Overdominant						
GG+CC	34(%44,2)	24(31,6%)	referans	-	-	
CG	43(55,8%)	52(68,4%)	2,57	0,109	1,71(0,89-3,32)	1,67(0,81-3,45)**

** Düzeltilmiş OR

5.11. Rektum Kanseri ile *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Rektum kanseri hastaların ve kontrollerin, *mir146a* polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.11.1 ve 5.11.2'de verilmiştir. *Mir146a* rs2961920 polimorfizminin χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, rektum kanseri hastaları ve kontroller A alleli ve C alleli yönünden değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :0,04, p :0,849, Ham OR: 0,95 % 95 CI: 0,54-1,67) (Çizelge 5.11.1).

Mir146a rs2910164 polimorfizmi χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, rektum kanseri hastaları ve kontroller G alleli ve C alleli yönünden değerlendirilmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2 :0,67, p :0,414, Ham OR: 0,82 % 95 CI: 0,49-1,37) (Çizelge 5.11.2).

Codominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA genotipi referans alınarak yapılan analizde AC genotipi ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi (χ^2 :0,33, p :0,563, Ham OR:1,23 % 95 CI: 0,60-2,55) (Çizelge 5.11.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 :0,35, p :0,549, Ham OR: 1,50 % 95 CI: 0,39-5,69) (Çizelge 5.11.2).

Codominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (χ^2 :0,67, p :0,412 Ham OR: 0,54 % 95 CI: 0,12-2,33) (Çizelge 5.11.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2 :0,04, p :0,830, Ham OR: 0,85 % 95 CI: 0,21-3,49) (Çizelge 5.11.2).

Dominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AC+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (χ^2 :0,08, p :0,767 Ham OR: 1,11 % 95 CI: 0,55-2,24) (Çizelge 5.11.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($\chi^2:0,10$, $p:0,742$, Ham OR:1,24 % 95 CI: 0,33-4,62) (Çizelge 5.11.2).

Recessive genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA+AC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($\chi^2:1,02$, $p:0,311$, Ham OR: 0,49 % 95 CI: 0,12-1,99) (Çizelge 5.11.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($\chi^2:1,93$, $p:0,164$, Ham OR: 0,59 % 95 CI: 0,28-1,24) (Çizelge 5.11.2).

Overdominant genotip dağılımlarına göre χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden AA+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($\chi^2:0,70$, $p:0,402$ Ham OR: 0,74 % 95 CI: 0,36-1,49) (Çizelge 5.11.1). *Mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden GG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($\chi^2:2,25$, $p:0,133$ Ham OR: 0,58 % 95 CI: 0,29-1,17) (Çizelge 5.11.2).

Çizelge 5.11.1. Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2961920 polimorfizmi yönünden analizi

	Kontrol (n=70)(%)	Rektum Kanseri (n=58)(%)	X²	p değeri	OR (95% CI)	Düzeltilmiş OR (95% CI)
Rs2961920 (A /C)						
<i>A</i>	95(%67,0)	80(%69,0)				
<i>C</i>	45(%33,0)	36(%31,0)	0,04	0,849	0,95(0,54-1,67)	
Codominant						
<i>AA</i>	32(%45,7)	25(%43,1)	referans			
<i>AC</i>	31(%44,3)	30(%51,7)	0,33	0,563	1,23 (0,60-2,55)	1,40(0,65-3,02) **
<i>CC</i>	7(%10,0)	3(%5,2)	0,67	0,412*	0,54 (0,12-2,33)	0,64(0,27-1,54) **
Dominant						
<i>AA</i>	32(%45,7)	25(%43,1)	referans	-	-	
<i>AC+CC</i>	38(%54,3)	33(%56,9)	0,08	0,767	1,11 (0,55-2,24)	1,24(0,59-2,60) **
Recessive						
<i>AA+AC</i>	63(%90,0)	55(%94,8)	referans	-	-	
<i>CC</i>	7(%10,0)	3(%5,2)	1,02	0,311*	0,49 (0,12-1,99)	0,38(0,07-1,98) **
Overdominant						
<i>AA+CC</i>	39(%55,7)	28(%48,3)	referans	-	-	
<i>AC</i>	31(%44,3)	30(%51,7)	0,70	0,402	0,74 (0,36-1,49)	0,65(0,31-1,35) **

* Fisher exact test

** Düzeltilmiş OR

Çizelge 5.11.2. Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin *mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden analizi

	Kontrol (n=77)(%)	Rektum Kanseri (n=63)(%)	X ²	p değeri	OR (95% CI)	Düzeltilmiş OR (95% CI)
Rs2910164 (G /C)						
G	55(%35,8)	51(%40,4)				
C	99(%64,2)	75(%59,6)	0,67	0,414	0,82(0,49-1,37)	
Codominant						
GG	6(%7,8)	4(%6,3)	Referans			
CG	43(%55,8)	43(%68,3)	0,35	0,549*	1,50 (0,39-5,69)	1,54(0,38-6,30)**
CC	28(%36,4)	16(%25,4)	0,04	0,830*	0,85 (0,21-3,49)	0,92(0,43-1,98)**
Dominant						
GG	6(%7,8)	4(%6,3)	Referans	-	-	
CG+CC	71(%92,2)	59(%93,7)	0,10	0,742*	1,24 (0,33-4,62)	1,31(0,33-5,11)**
Recessive						
GG+CG	49(%63,6)	47(%74,6)	Referans	-	-	
CC	28(%36,4)	16(%25,4)	1,93	0,164	0,59 (0,28-1,24)	0,48(0,22-1,06)**
Overdominant						
GG+CC	34(%44,2)	20(%31,7)	Referans	-	-	
CG	43(55,8%)	43(%68,3)	2,25	0,133	0,58(0,29-1,17)	0,47(0,22-1,00)**

* Fisher exact test

** Düzeltilmiş OR

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser, dünya genelinde giderek artan önemi ve en önde gelen bir sağlık problemidir. 2017 de yayınlanan dünya kanser istatistiklerine göre; kanser ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Dünya’da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş olup, 8,2 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelmiştir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajans’ına göre, 2008 yılında 12,7 milyon kanser vakasının meydana geldiği gösterilmiştir ve kanserin 2030 yılında benzer seyirde devam etmesi durumunda yeni vakaların yıllık 22 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. 2008 yılındaki bu verilere göre yeni vakalarda %75 artış olması beklenmektedir [158]. Tüm dünyada en sık görülen kanser türleri kadınlarda ve erkeklerde farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri 2016 kanser istatistiklerine göre, dünyada prostat, akciğer ve kolorektal kanserler tüm erkek vakaların %44’ünü oluşturur ve erkeklerde prostat kanseri (tüm yeni vakaların %21) en sık görülen kanser türüdür. Kadınlarda ise en yaygın görülen meme, akciğer ve kolorektal kanserler tüm vakaların yarısını oluşturmaktadır ve kadınlarda meme kanseri (tüm yeni vakaların %29) en sık teşhis edilen kanser türüdür [261].

Türkiye kanser insidansının dünyadaki diğer ülkeler ile karşılaştırılması durumunda ülkemizdeki kanser vakalarının dünyadakine benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Ülkemizde en sık görülen kanser türlerinin akciğer, meme, prostat, kolorektal ve mide kanserleri olduğu görülmektedir [262]. Türkiye’de erkeklerde kanser insidansı, dünya insidansının üzerinde iken kadınlarda bir miktar daha düşüktür. Ülkemizde kanser insidansı, Avrupa Birliği ülkeleri ve Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelere göre kanser açısından hem kadınlarda hem de erkeklerde daha düşük bir hızda seyreder. Türkiye’de 2014 yılı Sağlık Bakanlığı’nın kanser verilerine göre, kolorektal kanserler kadınlarda ve erkeklerde üçüncü sırada yer almakta olup erkeklerde yüz binde 22,8 ve kadınlarda ise yüz binde 13,8 sıklığında görülmektedir [263]. Kolorektal kanser vakalarının % 90’ı 50 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Kolorektal kanser, ABD’nde 75 yaş üstü bireylerde en sık görülen kanser türüdür [264]. Bizim çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahisi Anabilim Dalı’nda mide kanseri tanısı konan hastaların yaş aralığı 40-85 iken,

erkeklerde yaş ortalamaları $60,28 \pm 9,85$ kadınlarda ise $60,15 \pm 12,60$ olduğu görülmüştür. Kolon kanseri tanısı alan hastaların yaş aralığı 34-85 iken erkeklerde yaş ortalaması $62,10 \pm 9,97$, kadınlarda ise $66,81 \pm 10,77$ olduğu tespit edilmiştir. Rektum kanseri tanısı alan hastaların yaş aralığının 43-83 olduğu ve erkeklerde yaş ortalamasının $66,00 \pm 9,34$ kadınlarda ise $63,86 \pm 10,11$ olduğu saptanmıştır.

Son günlerde modern yaşamın getirdiği çeşitli faktörlerin kanser oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, bu faktörlerin başında lifsel içerikten yoksun beslenme alışkanlığı, şeker ve yağ oranından yüksek kalorili besinler, iyonize radyasyon, karsinojenlere maruz kalma, oksijen radikalleri, kimyasal katkı maddeleri, sigara veya alkol kullanımı, meslek ve genetik faktörlerin etkili olabileceği gösterilmiştir [265,266]. Kanserin oluşum mekanizmalarında birçok genetik temelli faktörlerin olduğu bilinmektedir. Kanserde değişikliğe uğramış genler, hücre büyümesini düzenlemesinde görevli olan üç temel biyolojik yolu (hücre döngüsü, apoptozis ve farklılaşma) etkilemektedir [267]. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada tümör oluşumu ve hücre döngüsünü düzenleyen proteinler arasında kurulan ilişkilerin sayısında önemli bir artış olduğu belirtilmiştir. Hücre döngüsünün kontrol noktalarında ve düzenlenmesinde meydana gelen anormallikler kanser gelişimine yol açabilmektedir [268]. Genetik ve çevresel faktörler aynı türe sahip olan bireyler arasındaki farklılıkların kaynağıdır. Genetik faktörler sebebiyle oluşan farklılıklara baktığımızda, nükleer DNA'nın dizisinin herhangi iki insan arasında yaklaşık %99.9 oranında birbirine yakın olduğu görülmektedir. DNA'daki dizilerde meydana gelen bir takım değişiklikler fenotipik olarak ortaya çıkmaz ancak bazıları hastalıkların oluşmasında etkili olabilmektedir. Bu genetik farklılıklar fizyolojik, anatomik, ilaçların toksik etkileri, tıropatik ilaçlara cevaplarda, enfeksiyona hassasiyet, kansere yatkınlık, hatta pek çok kişisel özellik gibi birtakım yeteneklerde varyasyonlara sebep olmaktadır. DNA'da meydana gelen değişiklikler sonucunda oluşan varyasyonların temelinde mutasyon ve polimorfizm bulunmaktadır [269]. Genetik materyalde kalıtsal olarak meydana gelen değişiklikler mutasyon olarak tanımlanmaktadır. Mutasyonlar kromozom seviyesinde ya da nokta mutasyonları şeklinde olabilmektedirler [270]. Toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitlilik tipi veya gen seçenekleri polimorfizm olarak tanımlanmaktadır. DNA da tek nükleotit değişiklikleri olarak adlandırılan SNP'ler insan genomunda en çok bulunan genetik çeşitlilik tipidir

[28]. İnsan genomunda binlerce polimorfik genin bulunması ve genomunda bu farklılıkları taşıyan kişilerin kanser gelişimine olan duyarlılıklarını etkileyebilir olması sebebiyle pek çok araştırmacı bu alandaki çalışmalara yönelmektedir [270]. Son zamanlarda popüler olan mikroRNA 'lar ile ilgili çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Hücrede mikroRNA düzeylerinin normal koşulların dışına çıkmasının insanlarda kanser gelişimi ile bağlantılı olduğunu göstermektedir [8]. Son yıllardaki çalışmalarda *mir146a* gen bölgesinde oluşan bazı SNP'lerin birçok kanserle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda mide kanseri hastaları 73 birey, kontroller ise 77 bireyden, kolon kanseri hastaları 76 birey, kontroller ise 77 bireyden, rektum kanseri hastaları 63 birey, kontroller ise 77 bireyden oluşturulmuştur. Kanserli hastalar ve kontroller yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, alkol alışkanlığı, ailede kanser hikayesi ve *mir146a* polimorfizmi, iki SNP yönünden rs2961920 ve rs2910164 genotip sıklığına göre karşılaştırılmıştır.

Kanser gelişiminde rol alan genetik faktörler gibi çevresel faktörler de kanser riskinin artmasında önemli rol oynamaktadır. Sigara ve alkol kullanımı gibi yaşam tarzına ilişkin faktörlerin kolorektal kanser etiolojisindeki rolünü araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır [271-274]. Son zamanlarda yapılan birçok çalışmada sigara kullanımının kolorektal kanser riskini artırdığı gösterilmiştir [271,275-278]. Dünyada yaklaşık 1.2 milyar kişi sigara içmektedir. Sigaranın kanser ile ilişkisi ortaya konmuş en önemli tüketim maddesi olduğu ve birçok kanser türüne sebep olduğu bildirilmiştir. Sigaraya başlama yaşı, sigara kullanma süresi ve günlük tüketilen sigara miktarı kanser riskini artırmaktadır. Sigaranın zararlı etkisi, sigara bırakıldıktan 10-15 yıl sonra bile devam etmektedir. Sigara dumanında 4000 'e yakın sayıda kimyasal madde bulunmaktadır ve bunun 50 'ye yakını kanserojendir. Sigara tüketen kişilerde nikotin, nitrozaminler, nikel, kadmiyum, vinil klorid, katekol, benzo (a) piren, dibenz (a) ve antrasen gibi kanserojen maddelere maruziyet kolorektal mukaza hasarına neden olabilmektedir [278]. Bunun yanında sigara, kanserle ilişkili önemli genlerin ekspresyonunu değiştirebilmektedir [271]. Yapılan bir meta-analizde sigara kullanan ve hiç sigara kullanmamış bireylerin kolorektal kanser riski açısından değerlendirilmesi sonucunda, doza bağımlı (paket/yıl ya da adet/gün) risk artışının istatistiksel açıdan önemli olduğu tespit edilmiştir [276]. Liang ve ark.'nın 6 prospektif çalışmayla yaptığı başka bir meta-analizde, benzer şekilde bir kıyaslama yapması sonucunda sigara kullanmaya devam eden hatta sigarayı bırakmış olan bireylerde

bile kolorektal kanser insidansı ve mortalite riskinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir [279]. Norveç'te yapılan bir çalışmada ise sigara kullanan kadınların sigara kullanan erkeklere kıyasla kolon kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kolon kanseri riskinin sigara kullanan erkeklerde % 8, kadınlarda ise % 19 arttığı ifade edilmiştir [278].

Bizim çalışmamızda sigara kullanımının, mide kanseri hastaları ve kontrol grubunda değerlendirilmesi sonucunda, hastalarda 35 (% 47,9) kontrollerde 43 (% 97,6) bireyin sigara içtiği tespit edilmiştir. Sigara içen kontrol grubunun 42'si (% 97,7) erkek ve 1'i (% 2,3) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 33'ü (% 94,2) erkek ve 2'si (% 5,8) kadın olduğu belirlenmiştir. Hastalar ve kontrollerin sigara içme yönünden yüzdeleri birbirine benzer olduğu gözlenmiştir ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2:0,93, p:0,333$) (Ham OR: 0,72 % 95 CI: 0,38-1,38). Sigara içme durumu yönünden kolon kanseri hastaları ve kontrol grubunda değerlendirilmesi sonucunda hasta grubunda, 22 (%28,9) bireyin kontrol grubunda ise 28 (% 36,4) bireyin sigara içtiği tespit edilmiştir. Sigara içen kontrol grubunun 25'i (% 89,3) erkek ve 3'ü (% 10,7) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 20'si (% 90,9) erkek ve 2'si (% 9,1) kadın olduğu saptanmıştır. Kolon kanseri hastaları ve kontroller sigara içme yönünden karşılaştırıldığında, iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($\chi^2:0,95, p:0,328$) (Ham OR: 0,71 % 95 CI: 0,36-1,40). Ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş ve alkol alışkanlığı hesaba katılarak ve lojistik regresyon uygulanarak yapılan analizde sigara alışkanlığı ve kolon kanseri arasında anlamlı bir farklılık belirlenmiştir (OR:0,35 %95CI: 0,13-0,98). Sigara içme durumu yönünden rektum kanseri hastaları ve kontrol grubu değerlendirildiğinde, hasta grubunda 22 (% 34,9) bireyin kontrol grubunda ise 28 (% 36,4) bireyin sigara içtiği belirlenmiştir. Sigara içen kontrol grubunun 25'i (% 89,2) erkek ve 3'ü (% 10,8) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 20'si (% 90,9) erkek ve 2'si (% 9,1) kadın olduğu tespit edilmiştir. Hastalar ve kontrollerin sigara içme yönünden yüzdeleri birbirine çok yakın olduğu anlaşılmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($\chi^2:0,03, p:0,859$) (OR: 0,93 %95CI: 0,46-1,88). Ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş ve alkol alışkanlığı dikkate alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde de hastalık ve sigara alışkanlığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR: 0,82 %95CI: 0,31-2,16).

İstatistiksel araştırma grubumuzu oluşturan , mide, kolon ve rektum kanseri bulgularımıza göre sigara alışkanlığı ile kanser arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlılığının bu sonuçlara etkisi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca ırklar arasında farklılıkların olmasından dolayı çalıştığımız Türk popülasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olabilir.

Kanser oluşumunda etkili diğer bir risk faktörü olan alkol ile kolorektal kanser arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır ve birçok çalışmada alkolün fazla miktarlarda tüketiminin kolorektal kanser riskini artırdığını göstermektedir [280]. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir çalışmada, erkeklerde 1-40 g/gün alkol alımı düşük risk, 41-60 g/gün alkol alımı orta risk ve 61-100 g/gün alkol alımı ise yüksek risk olarak tanımlanmaktadır. Kadınlarda ise bu risk grupları 1-20 g/gün alkol alımı düşük risk, 21-40 g/gün alkol alımı orta risk ve 41-60 g/gün alkol alımı yüksek risk olarak sınıflandırılmaktadır ve hasta grubunun % 80,4 'ü, kontrol grubunun ise % 58,8 'i hiç alkol tüketmediği bildirilmiştir. Kolorektal kanserli hastaların % 20,0 'sinin yüksek riskli alkol alımı denilen miktardan bile daha yüksek oranda alkol tükettiği, kontrol grubunda ise alkol kullanan tüm bireylerin düşük risk düzeyinde alkol tükettiği tespit edilmiştir. Kolorektal kanserli hastalar alkol kullanmayı bıraktıktan sonra günlük tükettikleri alkol miktarının (ortanca: 24 g/gün) kontrol grubundaki bireylerden (ortanca: 0.9 g/gün) son derece fazla olduğu saptanmıştır (p:0.019) [281]. Mao ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, alkol kullanan bireylerle kolorektal kanser riski arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p:0,010) [24]. Benzer çalışmalarda da fazla miktarda alkol tüketiminin kolorektal kanser riskini artırdığı bildirilmiştir [272,273]. Bizim çalışmamızda mide, kolon, rektum kanseri hastaları ve kontrolleri, alkol kullanım oranlarına göre istatistiksel olarak analizi yapıldığında, mide kanseri hasta grubunda 20 (% 27,0) bireyin, kontrol grubunda ise 5 (% 6,5) bireyin alkol kullandığı saptanmıştır. Kontrol grubunda alkol kullanan bireylerin hepsinin erkek, hasta grubunda alkol kullanan bireylerin ise 18 'i (% 90,0) erkek, 2 'si (% 10,0) kadın olduğu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, hastalarda alkol kullanma yüzdesi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüş olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (χ^2 :11,79, p :0,001) (OR: 5,43 %95CI: 1,91-15,40). Yapılan risk analizinde ise mide kanseri ile alkol alışkanlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu analize göre alkol

kullananların kullanmayanlara göre 5,43 kat daha fazla mide kanseri gelişme riskine sahiptir. Kolon kanseri hasta grubunda 16 (% 21,1) bireyin kontrol grubunda ise 2 (% 2,6) bireyin alkol kullandığı saptamıştır. Kontrol grubundaki alkol kullanan bireylerin hepsi erkek, hasta grubunda alkol kullanan bireylerin ise 13 'ü (% 81,2) erkek 3 'ü (% 18,8) kadın olduğu belirlenmiştir. Hasta grubundaki bireylerin alkol kullanma yüzdesi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($\chi^2:12,55, p:0,001$) (**OR: 10,00 %95CI: 2,21-45,20**). Yapılan risk analizinde ise kolon kanseri ile alkol alışkanlığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu analize göre alkol kullananların kullanmayanlara göre 10,00 kat daha fazla kolon kanseri gelişme riskine sahiptir. Rektum kanseri hasta grubunda 8 (% 12,7) bireyin kontrol grubunda ise 2 (% 2,6) bireyin alkol kullandığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunda alkol kullanan bireylerin hepsi erkek, hasta grubunda alkol kullanan bireylerin ise 6 'sı (% 75,0) erkek 2 'si (% 25,0) kadın olduğu görülmüştür. Hasta grubundaki bireylerin alkol kullanma yüzdesi kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($\chi^2:5,31, p:0,021$) (**OR:5,45 %95CI: 1,11-26,69**). Yapılan risk analizinde ise rektum kanseri ile alkol alışkanlığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu analize göre alkol kullananların kullanmayanlara göre 5,45 kat daha fazla rektum kanseri gelişme riskine sahiptir. Mide, kolon ve rektum kanserinde alkol kullanımı ile ilgili yaptığımız istatistiksel çalışmada yukarıda belirtilen çalışmalardaki sonuçları destekler veriler elde edilmiştir.

Bir diğer risk faktörü ise ailede kanser hikayesidir. Kolorektal kanserli hastaların büyük çoğunluğunda ailesinde kolorektal kanser öyküsü olmadığı belirtilmiştir ancak ailede kolorektal kanser öyküsünün % 20'ye kadar çıkabileceği ifade edilmektedir [282]. Ailede birinci derece akrabalarda 60 yaşından önce kolorektal kanser öyküsü olması veya birden fazla birinci derece akrabada herhangi bir yaşta kolorektal kanser tanısı konulmuş olması, kolorektal kanser riskini büyük ölçüde artırmaktadır [283]. Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ve kontrollerde, ailede kanser hikâyesi yönünden incelendiğinde, kontrol grubunun 16 'sının (% 20,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hasta grubunda ise 7 'sinin (% 9,5) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu belirlenmiştir. Mide kanseri hastaları ve kontroller ailede

kanser görölme sıklığı bakımından karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin oranı yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($\chi^2:3,61$, $p:0,057$) (OR: 0,39 % 95 CI: 0,15-1,03). Kolon kanseri hastaları ve kontroller ailede kanser hikayesi durumu yönünden değerlendirilmesi sonucunda, kontrol grubunun 16 'sının (% 20,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hasta grubunun ise 9 'unun (% 11,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu görülmüştür. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve hastalar karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin oranı yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($\chi^2:2,23$, $p:0,135$) (OR: 0,51 %95 CI: 0,21-1,24). Alkol, cinsiyet, yaş ve sigara alışkanlığıda hesaba katılarak lojistik regresyon uygulandığında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (OR:0,50 %95 CI: 0,18-1,37). Rektum kanseri hastaları ve kontroller ailede kanser hikayesi yönünden değerlendirildiğinde, kontrol grubunun 16 'sının (% 20,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hasta grubunun ise 8 'inin (% 12,7) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu görülmüştür. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından hastalar ve kontroller karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki bireylerin oranının yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2:1,59$, $p:0,207$) (OR: 0,55 % 95 CI: 0,22-1,39).

Sonuçlarımız mide, kolon ve rektum kanserleri ile ailede kanser hikayesi açısından değerlendirildiğinde ailede kanser hikayesi ile bu hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Dünyada yapılan benzer çalışmalarda ise ailede kanser hikayesi ile bireylerde kanser hastalığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bulgularımızın bu çalışmalarla örtüşmemesinin nedenleri, hasta yaşlarının yüksek olması, kırsal kesimlerde yaşayan aile ebeveynlerinin ölüm nedenlerinin bilinmemesi ve kayıtlarının tutulmaması en büyük faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kırsal kesimden modern yaşama geçişin olması yeni kuşakta kanser riskini artıran faktörlerin daha etkili olabileceği fikrini doğurmaktadır.

Kolorektal kanser, erkeklerde ve kadınlarda en yaygın görülen üçüncü kanser türüdür. Kolorektal kanser hastalarında % 25 oranında genetik faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir [261]. Bireyin genetik duyarlılığının kolorektal kanser gelişiminde son derece önemli olduğu, bazı bireylerin kolorektal kansere daha

yatkın olduğunun gösterilmesiyle doğrulanmaktadır [284-286]. İnsan genomu üzerinde birçok polimorfik gen bulunmaktadır ve bu genomda bazı polimorfik genleri taşıyan kişilerin başta kanser olmak üzere birçok hastalıklara olan duyarlılıkları artmaktadır, bu nedenle pek çok araştırmacı bu çalışma alanına yönelmiştir [270].

Çalışmamızda, son zamanlarda popüler olan ve ülkemizde henüz bu alanda çalışılmamış mikroRNA ailesindeki *mir146a* geninin iki polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu gen, LOC285628 geninin ekzon 2 bölgesinde yer almakta olup, kromozom 5q34'de lokalizedir. Çalışma yaptığımız SNP *mir146a* rs2910164 polimorfizmi, kromozomun 5q34 bölgesinde bulunan *mir146a* 'nın ekzonunda lokalizedir ve 101 bp (baz çifti) uzunluğunda olan bu bölgedeki guanin (G) bazının sitozin (C) bazına dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi gerçekleşmektedir. *Mir146a* öncül dizisinde meydana gelen *mir146a* rs2910164 tek nükleotit polimorfizminin tiroid, karaciğer, prostat ve mide kanseri gibi çeşitli malign kanserlerde risk artışı ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir [19-23]. Bazı çalışmalarda kolorektal kanserin başlaması ve ilerlemesinde *mir146a* 'nın ilişkisi gösterilmiştir. Pizzini ve ark. primer kolorektal kanser dokusu ile metastatik tümör dokusunu karşılaştırdıklarında *mir146a* 'nın regülasyonunun azaldığını gösterirken, Ahmed ve ark. yaptığı bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle kolon kanserli hastaları karşılaştırdığında *mir146a* gen ekspresyonlarının azaldığı bildirilmiştir [20,27,287,288]. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz diğer bir SNP olan *mir146a* rs2961920 bölgesi ise *mir146a*'nın intron bölgesinde yer almaktadır. 101 bp uzunluğundaki bu bölgedeki adenin (A) bazının sitozin (C) bazına dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi meydana gelmektedir. Bu polimorfizmin'in kanser ile ilişkili olup olmadığını gösteren hiçbir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışma, Türkiye 'de yapılan ilk çalışma olması açısından önemlidir. Çalışmamızdaki mide, kolon, rektum kanseri hastaları ve kontrollerin *mir146a* genotipleri Real-Time PCR kullanılarak allelik ayrımı ile tespit edilmiştir.

Okubo ve ark. Japon popülasyonunda mide kanseri hastalarında *mir146a* rs2910164 polimorfizmini incelemek üzere yapmış oldukları bir çalışmada 552 mide kanser hastası ile 697 sağlıklı kontrol grubu bu polimorfizim yönünden karşılaştırılmıştır. Mide kanseri hastalarının, 236 'sı (% 43) CC, 243 'ü (% 44) CG ve 73 'ü (% 13) GG kontrollerin ise 254 'ü (% 37) CC, 322 'si (% 46) CG ve 121 'i

(% 17) GG genotipine sahip oldukları gösterilmiştir. Çalışma sonucunda CC genotipine sahip bireylerde bu genotipin riske karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (OR:0,73, %95CI:0,53-0,99) [289]. Zeng ve ark. Çin popülasyonu mide kanseri ile *mir146a* rs2910164 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmaya 304 mide kanseri hastası ve 304 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Mide kanseri hastalarının 89 'u (% 30) CC, 153 'ü (% 50) CG, 62 'si (% 20) GG kontrollerin ise 132 'si (% 43) CC, 132 'si (% 43) CG, 53 'ü (% 17) GG genotipine sahip oldukları tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda, CC genotipine sahip bireylere oranla CG+GG genotipine sahip bireylerde mide kanser risk artışının önemli derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (OR:1,58, %95CI:1,11-2,20) [290]. Su ve ark.'nın Çin popülasyonunda mide kanseri hastalarında *mir146a* rs2910164 polimorfizmi sıklıklarını belirledikleri 245 mide kanseri hastası ve 315 sağlıklı kontrollerle yaptıkları araştırmada ise mide kanseri hastalarının 46 'sı (% 19) CC, 122 'si (% 50) CG, 77 'si (% 34) GG kontrollerin ise 32 'si (% 10) CC, 149 'u (% 47) CG, 134 'ü (% 43) GG genotipine sahip oldukları saptanmıştır. Yapılan çalışma sonucunda, GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR:1,42, %95CI:0,97-2,10). Benzer şekilde CC genotipi ile de mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (OR:2,50 %95CI:1,42-4,41). CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gösterilmiştir (OR:1,62, %95CI:1,12-2,33) [291]. Bizim çalışmamızda *mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden genotiplerin mide kanseri hasta grubundaki 73 bireyde, 5 'i (% 6,8) GG, 54 'ü (% 74,0) CG, 14 'ü (% 19,2) CC genotipe sahip olduğu saptandı. Kontrol grubundaki 77 bireyin ise 6 'sı (% 8) GG, 43 'ü (% 56) CG, 28 'i (% 36) CC genotipe sahip olduğu belirlendi. Mide kanseri hastaları ve kontrollerin G ve C allelleri yönünden değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (OR: 0,71 % 95 CI: 0,34-1,16). GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR:1,50 % 95 CI: 0,43-5,27). Benzer şekilde CC genotipi ile de hastalık arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR:0,60 % 95 CI: 0,15-2,31). CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (OR:1,14 % 95 CI:

0,33-3,94). GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlendi (**OR: 0,41 % 95 CI: 0,19-0,87**). Son olarak GG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (**OR:0,44 % 95 CI: 0,22-0,88**). Bu çalışma mide kanserinde Türk popülasyonunda yapılan ilk çalışmadır. Çin ve Japon popülasyonunda yapılan çalışmalar ile uyumlu sonuç gözlenmemiştir.

Chae ve ark. Kore popülasyonunda *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile kolon ve rektum kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu araştırmada 399 kolon ve rektum kanser hastası ve 568 sağlıklı kontrol grubu bu polimorfizm yönünden karşılaştırılmıştır. Kolon kanseri hastalarının 90 'ı (% 41) CC, 93 'ü (% 42) CG, 38 'i (% 17) GG kontrollerin ise 165 'i (% 29) CC, 282 'si (% 50) CG, 121 'i (% 21) GG genotipine sahip oldukları tespit edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR:1,04 % 95 CI:0,67-1,60). Benzer şekilde yapılan analizde CC genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (OR: 1,72 % 95 CI: 1,10-2,69). GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise bu polimorfizm ve kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (OR:1,67 % 95 CI: 1,21-2,32). Rektum kanseri hastalarının 66 'ı (% 38) CC, 87 'ü (% 49) CG, 23 'i (% 13) GG kontrollerin ise 165 'i (% 29) CC, 282 'si (% 50) CG, 121 'i (%21) GG genotipine sahip oldukları tespit edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR:1,60 % 95 CI:0,96-2,65). Benzer şekilde yapılan analizde CC genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (OR: 2,09 % 95 CI: 1,23-3,55). GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak önemli bir risk artışı tespit edilmiştir (OR:1,47 % 95 CI: 1,03-2,10) [292]. Bizim çalışmamızda kolon kanserli hastaların *mir146a* rs2910164 polimorfizmi yönünden genotipleri 5 'i (% 6,6) GG, 52 'si (% 68,4) CG, 19 'u (% 25,0) CC genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin genotipleri ise 6 'sı (% 7,8) GG, 43 'ü (% 55,8) CG, 28 'i (% 36,4) CC genotipe sahip olduğu tespit edildi. Kolon kanseri hastaları ve kontroller G ve C allelleri yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 0,81 % 95 CI: 0,49-

1,31). GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (OR:1,45 % 95 CI: 0,41-5,08). Benzer şekilde CC genotipi ile de hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 0,81 % 95CI: 0,22-3,06). CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (OR: 1,20 % 95CI: 0,35-4,11). GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR:0,58 % 95 CI: 0,29-1,17). GG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise bu polimorfizm ile kolon kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (OR: 1,71% 95 CI: 0,89-3,32). Rektum kanserli hastalarının genotipleri 4 'ü (% 6,3) GG, 43 'ü (% 68,3) CG, 16 'sı (% 25,4) CC olduğu belirlendi. Kontrollerin genotipleri ise, 6 'sı (% 7,8) GG, 43 'ü (% 55,8) CG, 28 'i (% 36,4) CC olduğu saptandı. Rektum kanseri hastaları ve kontroller G ve C allelleri yönünden değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 0,82 % 95 CI: 0,49-1,37). GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 1,50 % 95 CI: 0,39-5,69). Benzer şekilde CC genotipi ile de hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (OR: 0,85 % 95 CI: 0,21-3,49). CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR:1,24 % 95 CI: 0,33-4,62). GG+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 0,59 % 95 CI: 0,28-1,24). Son olarak GG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise bu polimorfizm ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (OR: 0,58 % 95 CI:0,29-1,17). Kolon ve rektum kanserinde bizim yaptığımız çalışmalar Türk popülasyonunda yapılan ilk çalışmadır. Kore popülasyonunda yapılan çalışma ile uyum içinde değildir. Çalıştığımız örnek sayımızın azlığı ve bu durumun bizim toplumumuza özgü olması bu sonuçlara neden olabileceğini düşündürmektedir.

Mir146a rs2910164 polimorfizmi ile çeşitli kanser türleri arasındaki ilişki yapılan birkaç çalışmada bildirilmiştir [289,293–296]. Zhuang ve ark. 2014 yılında diffuz büyük B hücreli lenfoma hastalarında (DLBCL) *mir146a* rs2910164

polimorfizmini incelemek üzere yaptıkları çalışmada 280 DLBCL hastası ve 300 sağlıklı kontrol grubu bu polimorfizm yönünden karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda Çin popülasyonunda bu polimorfizm ve DLBCL hastalığı arasında istatistiksel olarak önemli bir risk artışı tespit edilmiştir ($p<0,01$) [297]. Papiller Tiroid kanseri (PTC) ile 2015 yılında Zhang ve ark. tarafından *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile yapılan bir çalışmada 1238 PTC hastası ve 1275 sağlıklı kontrol grubu çalışılmıştır. Çalışma sonucunda bu polimorfizm ve PTC hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) [298]. Yin ve ark. 2015 yılında *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile akciğer kanseri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada 258 akciğer kanseri hastası ve 310 sağlıklı kontrol grubu bu polimorfizm yönünden çalışılmıştır. Çalışma sonucunda akciğer kanseri ile *mir146a* rs2910164 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) [299]. Xiang ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada, hepatosellüler kanserde *mir146a* rs2910164 polimorfizmini araştırılmıştır. Bu çalışmada 100 hepatosellüler kanser hastası ve 100 sağlıklı kontrol grubu bu polimorfizm yönünden çalışılmıştır. Yapılan analizde bu polimorfizm ile hepatosellüler kanser arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) [300]. Qi ve ark. 2015 yılında Çin popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile meme kanseri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada 321 meme kanseri hastası ve 290 sağlıklı kontrol grubu bu polimorfizm yönünden çalışılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile meme kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$) [301].

Mir146a rs2910164 polimorfizmi sadece kanser türlerinde değil diğer birkaç hastalıkta da araştırılmıştır. Cui ve ark.'nın 2014 yılında Alzheimer hastalığında *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile yaptıkları bir çalışmada 292 Alzheimer hastası ve 300 sağlıklı kontrol grubu bu polimorfizm yönünden çalışılmıştır. Yapılan analiz değerlendirildiğinde, bu polimorfizm ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p:0,59$) [302]. Assmann ve ark. 2015 yılında *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile yaptıkları bir çalışmada tip 1 diyabet araştırılmıştır. Bu çalışmada 407 tip 1 diyabet hastası ve 338 sağlıklı kontrol çalışılmıştır. Çalışma sonucunda ise CC+CG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile tip 1 diyabet hastalığı arasında

önemli bir risk artışı olduğu tespit edilmiştir ($p:0,03$) [303]. Ramkaran ve ark. 2014 yılında Güney Afrika'da yapmış oldukları bir çalışmada *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada 106 koroner arter hastası ve 100 sağlıklı kontrol çalışılmıştır. Yapılan araştırma sonucunda *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) [304].

Dünya'da bazı kanser ve hastalık türlerinde *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile yapılmış çalışmalar çizelge 6.1'de verilmiştir. Ülkemizde mide, kolon ve rektum kanserleri ile bu polimorfizmde yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Çizelge 6.1'de verilen *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile kolorektal ve mide kanserinde yapılan bazı çalışmalar ile bizim yaptığımız çalışmanın karşılaştırılması sonucundaki bilgiler literatürde gösterilmiştir.

Dikaiakos ve ark. 2015 yılında Yunan popülasyonunda 157 kolorektal kanser ve 299 sağlıklı kontroller ile yapılan çalışmada kolorektal kanser ile *mir146a* rs2910164 polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda en çok CC genotipine rastlanmıştır. Kolorektal kanser hastalar ve kontrollerde CC genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (OR:1,61 %95CI:1,08-2,39). Benzer şekilde yapılan analizde GG genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR:0,59 %95CI:0,25-1,39). Bizim çalışmamızda kolon ve rektum kanseri hastalarını ayrı ayrı incelediğimizde en çok CG genotipine, kontrollerde de aynı şekilde en çok CG genotipine rastladık. Hastalar ve kontrollerde GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CG genotipi ile kolon ve rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edemedik (OR:1,45 %95CI:0,41-5,08; OR:1,50 %95CI:0,39-5,69). Benzer şekilde CC genotipi ile de hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmadık (OR:0,81 %95CI:0,22-3,06; OR:0,85 %95CI:0,21-3,49).

Mao ve ark. Çin popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile kolorektal kanser arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada 554 kolorektal kanser hastası ve 566 sağlıklı kontrol grubu ile çalışılmıştır. Bu çalışmada kolorektal kanser hastaları ve kontrollerde en çok CG genotipine rastlanmıştır. Çalışma sonucunda kolorektal kanser hastaları ve

kontrollerin CC genotipi referans alınarak yapılan analizde GG genotipi ile hastalık arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (OR:0,91, %95CI:0,62-1,33). CG+GG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise bu polimorfizm ile kolorektal kanser arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR:1,12, %95CI:0,86-1,44).



Çizelge 6.1. Dünya’da *mir146a* rs2910164 genotip sıklığı

Yazar	Hastalık	Yıl	<i>mir146a</i> rs2910164 , n(%)						Kaynaklar
			Kontrol			Hasta			
			GG	CG	CC	GG	CG	CC	
Xia ve ark.	Mide Ca	2016	199 (%17)	577(%48)	420(%35)	192(%17)	536(%48)	397(%35)	[305]
Su ve ark.	Mide Ca	2016	134 (%43)	149(%47)	32'si (%10)	77(%34)	122(%50)	122(%50)	[291]
Dikaiakos ve ark.	Kolorektal Ca.	2015	21(%7)	120(%40)	158(%53)	8(%5)	48(%30)	101(%65)	[306]
Qi ve ark.	Meme Ca	2015	126(%43)	144(%50)	20(%7)	146(%45)	132(%41)	43(%14)	[301]
Zhang ve ark.	Papiller Tiroid Ca	2015	232(%19)	619(%50)	392(%31)	221(%18)	601(%50)	386(%32)	[298]
Yin ve ark.	Akciğer Ca	2015	63(%20)	160(%51)	87(%29)	45(%17)	134(%52)	79(%31)	[299]
Mao ve ark.	Kolorektal Ca.	2014	85(%16)	271(%48)	205(%36)	70(%12)	291(%54)	186(%34)	[307]
Ramkaran ve ark.	Koroner Arter Hastalığı	2014	45(%45)	46(%46)	9(%9)	50(%47)	43(%41)	13(%12)	[304]
Zhuang ve ark.	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma Ca	2014	58(%19)	153(%51)	89(%30)	42(%15)	127(%45)	111(%40)	[297]
Cui ve ark.	Alzheimer Hastalığı	2014	36(%12)	153(%51)	111(%37)	32(%11)	140(%48)	120(%41)	[302]
Chae ve ark.	Kolorektal Ca.	2013	121(%21)	282(%50)	165(%29)	61(%15)	182(%46)	156(%39)	[292]
Xiang ve ark.	Hepatosellüler Ca	2012	21 (%21)	46(%46)	33(%33)	27(%27)	45(%45)	28(%28)	[300]
Okubo ve ark.	Mide Ca	2010	121(%17)	322(%46)	254(%37)	73(%13)	243(%44)	236(%43)	[289]
Zeng ve ark.	Mide Ca	2010	53(%17)	132(%43)	132(%43)	62(%20)	153(%50)	89(%30)	[290]
Bu Çalışma	Mide Ca	2017	6(%8)	43(%56)	28(%36)	5(%7)	54(%74)	14(%19)	-
Bu Çalışma	Kolon Ca	2017	6(%8)	43(%56)	28(%36)	5(%7)	52(%68)	19(%25)	-
Bu Çalışma	Rektum Ca	2017	6(%8)	43(%56)	28(%36)	4(%6)	43(%68)	16(%26)	-

Son olarak CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde ise bu polimorfizm ve kolorektal kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (OR:1,21, %95CI:0,85-1,73). Bizim çalışmamızda kolon ve rektum kanserlerinde ve kontrollerde en çok CG genotipine rastladık. Bu genotiplerin birbiriyle kıyaslanmasında anlamlı bir ilişki saptayamadık.

Çizelge 6.1'de Xia ve ark. 2016 yılında *mir146a* rs2910164 polimorfizmi ile mide kanserinde yapılan bir araştırmada, 1125 mide kanseri hastası ve 1196 sağlıklı kontrol grubu ile çalışılmıştır. Yapılan bu çalışmada mide kanseri hastaları ve kontrollerde en çok CG genotipi yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda mide kanseri hastalar ve kontrollerde GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR:1,02, %95CI:0,80-1,30). CG+GG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (OR:0,99, %95CI:0,84-1,18). Son olarak CG+CC biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (OR:1,03, %95CI:0,83-1,28). Biz de kendi çalışmamızda mide kanseri hastaları ve kontrollerde aynı şekilde en çok CG genotipini yüksek bulduk. Çalışma sonucunda GG genotipi referans alınarak yapılan analizde CC genotipi ile hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edemedik (OR:0,60 %95 CI: 0,15-2,31). CG+GG genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit ettik (**OR: 0,41 % 95 CI: 0,19-0,87**). CG+CC genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. (OR:1,14 % 95 CI: 0,33-3,94).

Mir146a rs2961920 polimorfizmi ile Dünya'da ve ülkemizde yapılan hiçbir çalışma bulunmadığından dolayı kıyaslama yapılamamıştır. Litaratürde yeni ve ilk bilgi sağlanmasından dolayı önem taşımaktadır.

Sonuç olarak; *mir146a* rs2961920 polimorfizminin mide ve kolon kanserlerinde bir risk faktörü oluşturduğunu ancak, rektum kanserinde bir risk faktörü oluşturmadığını saptadık. Diğer bir polimorfizm olan *mir146a* rs2910164 'ün mide, kolon ve rektum kanserlerinde bir risk faktörü oluşturmadığını tespit ettik. Ancak *mir146a* rs2910164 polimorfizmi mide kanseri hastaları ve kontrol grubunda değerlendirildiğinde, yabancıl tip (GG) ve heterozigot (CG) genotipleri

biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu gözlemledik ($p<0,05$). Buna benzer olarak yabanıl tip (GG) ve homozigot (CC) genotipleri biraraya getirilerek yapılan analizde bu polimorfizm ile mide kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu tespit ettik ($p<0,05$). Bu çalışmada alkol kullanımının Türk popülasyonunda mide, kolon ve rektum kanserine yakalanma yönünden önemli bir risk faktörü oluşturduğu istatistiksel olarak görüldü ($p<0,05$). Bu çalışma *mir146a* rs2961920 ve rs2910164 polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla ülkemizde yapılan ilk çalışma olması bakımından önem taşımaktadır. Buna benzer daha geniş kapsamlı araştırmalarda birey sayısının artırılması; mide, kolon ve rektum kanserleri oluşumunda risk faktörlerinin belirlenmesi açısından anlamlı sonuçlar elde etmemize katkı sağlayabilir. Türkiye'de bu konudaki çalışmaların çok sayıda yapılması ve bu çalışmaların bir araya getirilmesi daha verimli sonuçlar elde etmemize yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Farber, E. (1984). Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals: GHA Clowes memorial lecture. *Cancer Research*, 44 (12 Part 1), 5463-5474.
2. Murray K.R. (1996). *Harper'in Biyokimyası, Zenobiyotiklerin Metabolizması*, 799–806, ISBN:975–953–1–1.
3. Causes and Risk Factors. ABTA (*American Brain Tumor Association*) resmi sitesi (info@abta.org), 4,18–20.
4. American Cancer Facts & Figures (2010), *World Web*, www.cancer.org
5. Erkol, G. (2004). Kanser Hastasına Nöro-onkoloji Pratiği Açısından Yaklaşım. *Klinik Gelişim*, 17, 62-76.
6. Karahasanoğlu T. (2011). Kolorektal Kanseler: Tanı ve Cerrahi Tedavi. *İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 271–279.
7. Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., and Willard, H.F. (2005). *Thompson and Thompson genetics in medicine*. Elsevier Health Sciences.
8. Wijnhoven, B.P., Michael, M.Z., and Watson, D.I. (2007). MicroRNAs and cancer. *British journal of surgery*, 94(1), 23-30.
9. Kim, V.N. (2005). Small RNAs: classification, biogenesis, and function. *Mol cells*, 19(1), 1-15.
10. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş H.V. (2011). MikroRNA'lar ve kanser. *Dicle Medical Journal*, 38(1):113-20.
11. Ruvkun, G. (2001). Glimpses of a tiny RNA world. *Science*, 294(5543), 797-799.
12. Murakami, Y., Yasuda, T., Saigo, K., Urashima, T., Toyoda, H., Okanoue, T., and Shimotohno, K. (2006). Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene*, 25(17), 2537-2545.
13. Calin, G.A., and Croce, C.M. (2006). MicroRNA signatures in human cancers. *Nature reviews cancer*, 6(11), 857-866.
14. Calin, G.A., Sevignani, C., Dumitru, C.D., Hyslop, T., Noch, E., Yendamuri, S., and Croce, C. M. (2004). Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proceedings of the*

National academy of Sciences of the United States of America, 101(9), 2999-3004.

15. Calin, G.A., Dumitru, C.D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., and Rassenti, L. (2002). Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes *mir15* and *mir16* at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24), 15524-15529.
16. Martinez, N.J., Ow, M.C., Barrasa, M.I., Hammell, M., Sequerra, R., Doucette-Stamm, L., and Walhout, A.J. (2008). A.C. elegans genome-scale microRNA network contains composite feedback motifs with high flux capacity. *Genes and development*, 22(18), 2535-2549.
17. Lee, Y., Jeon, K., Lee, J. T., Kim, S., and Kim, V.N. (2002). MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *The EMBO journal*, 21(17), 4663-4670.
18. Labbaye, C., and Testa, U. (2012). The emerging role of *mir146a* in the control of hematopoiesis, immune function and cancer. *Journal of hematology and oncology*, 5(1), 13.
19. Jazdzewski, K., Murray, E.L., Franssila, K., Jarzab, B., Schoenberg, D.R., and de la Chapelle, A. (2008). Common SNP in *pre-mir146a* decreases mature mir expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(20), 7269-7274.
20. Xu, T., Zhu, Y., Wei, Q.K., Yuan, Y., Zhou, F., Ge, Y.Y., and Zhuang, S.M. (2008). A functional polymorphism in the *mir146a* gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, 29(11), 2126-2131.
21. Hauptman, N., and Glavac, D. (2013). MicroRNAs and long non-coding RNAs: prospects in diagnostics and therapy of cancer. *Radiology and oncology*, 47(4), 311-318.
22. Shen, J., Ambrosone, C.B., Dicioccio, R.A., Odunsi, K., Lele, S.B., and Zhao, H. (2008). A functional polymorphism in the *mir146a* gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. *Carcinogenesis*, 29(10), 1963-1966.
23. Hu, Z., Liang, J., Wang, Z., Tian, T., Zhou, X., Chen, J., and Shen, H. (2009). Common genetic variants in pre-microRNAs were associated with increased risk of breast cancer in Chinese women. *Human mutation*, 30(1), 79-84.

24. Li, Y., VandenBoom, T.G., Wang, Z., Kong, D., Ali, S., Philip, P.A., and Sarkar, F.H. (2010). *mir146a* suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer research*, 70(4), 1486-1495.
25. Hurst, D.R., Edmonds, M.D., Scott, G.K., Benz, C.C., Vaidya, K.S., and Welch, D.R. (2009). Breast cancer metastasis suppressor 1 up-regulates *mir146*, which suppresses breast cancer metastasis. *Cancer research*, 69(4), 1279-1283.
26. Lin, S.L., Chiang, A., Chang, D., and Ying, S.Y. (2008). Loss of *mir146a* function in hormone-refractory prostate cancer. *Rna*, 14(3), 417-424.
27. Xu, B., Feng, N.H., Li, P.C., Tao, J., Wu, D., Zhang, Z.D., and Hua, L.X. (2010). A functional polymorphism in *Pre-mir146a* gene is associated with prostate cancer risk and mature *mir146a* expression in vivo. *The Prostate*, 70(5), 467-472.
28. Gong, J., Tong, Y., Zhang, H.M., Wang, K., Hu, T., Shan, G., and Guo, A.Y. (2012). Genome-wide identification of SNPs in microRNA genes and the SNP effects on microRNA target binding and biogenesis. *Human mutation*, 33(1), 254-263.
29. Akkız, H., Sümbül, A. T., Bayram, S., Bekar, A., and Akgöllü, E. (2010). *MDM2* promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to hepatocellular carcinoma in Turkish population. *Cancer epidemiology*, 34(4), 448-452.
30. Shenouda, S.K., and Alahari, S.K. (2009). MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor?. *Cancer and Metastasis Reviews*, 28(3-4), 369.
31. Kusenda, B., Mraz, M., Mayer, J., and Pospisilova, S. (2006). MicroRNA biogenesis, functionality and cancer relevance. *Biomedical papers*, 150(2), 205-215.
32. Garzon, R., Calin, G.A., and Croce, C.M. (2009). MicroRNAs in cancer. *Annual review of medicine*, 60, 167-179.
33. Voorhoeve, P.M., and Agami, R. (2007). Classifying microRNAs in cancer: the good, the bad and the ugly. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1775(2), 274-282.

34. Friedman, R.C., Farh, K.K. ., Burge, C.B., and Bartel, D.P. (2009). Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome research*, 19(1), 92-105.
35. Rodriguez, A., Griffiths-Jones, S., Ashurst, J. L., and Bradley, A. (2004). Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome research*, 14(10a), 1902-1910.
36. Baskerville, S., and Bartel, D.P. (2005). Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *Rna*, 11(3), 241-247.
37. Abbott, A.L., Alvarez-Saavedra, E., Miska, E.A., Lau, N.C., Bartel, D.P., Horvitz, H.R., and Ambros, V. (2005). The *let-7* MicroRNA family members *mir48*, *mir84*, and *mir241* function together to regulate developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Developmental cell*, 9(3), 403-414.
38. Miska, E.A., Alvarez-Saavedra, E., Abbott, A.L., Lau, N.C., Hellman, A.B., McGonagle, S.M., and Horvitz, H.R. (2007). Most *Caenorhabditis elegans* microRNAs are individually not essential for development or viability. *PLoS Genet*, 3(12), e215.
39. Pasquinelli, A.E., Reinhart, B.J., Slack, F., Martindale, M.Q., Kuroda, M.I., Maller, B., and Spring, J. (2000). Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature*, 408(6808), 86-89.
40. Reinhart, B.J., Slack, F.J., Basson, M., Pasquinelli, A.E., Bettinger, J.C., Rougvie, A.E., and Ruvkun, G. (2000). The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *nature*, 403(6772), 901-906.
41. Lagos-Quintana, M., Rauhut, R., Lendeckel, W., and Tuschl, T. (2001). Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, 294(5543), 853-858.
42. <http://www.mirbase.org/cgi-bin/browse.pl>. Erişim Tarihi. 12.01.2014
43. Griffiths-Jones, S., Grocock, R.J., Van Dongen, S., Bateman, A., and Enright, A.J. (2006). miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic acids research*, 34(suppl 1), D140-D144.
44. Bartels, C.L., and Tsongalis, G.J. (2009). MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clinical chemistry*, 55(4), 623-631.

45. He, L., and Hannon, G.J. (2004). MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews Genetics*, 5(7), 522-531.
46. Jansson, M.D., and Lund, A.H. (2012). MicroRNA and cancer. *Molecular oncology*, 6(6), 590-610.
47. Küçüküseyin, Ö., and Öztürk, O. (2013). miRNAlar ve Meme Kanserindeki Etkileri. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 3(5).
48. MacFarlane, L.A., and R Murphy, P. (2010). MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Current genomics*, 11(7), 537-561.
49. Şeydel, G.Ş., and Aksoy, K. (2009). Onkogen ve Tumör Supressör Gen Olan miRNA'ların Özellikleri ve Kullanım Alanları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 18(1).
50. Ozek, N.S., Tuna, S., Erson-Bensan, A.E., and Severcan, F. (2010). Characterization of *microRNA125b* expression in MCF7 breast cancer cells by ATR-FTIR spectroscopy. *Analyst*, 135(12), 3094-3102.
51. Tunalı, N.E., and Tiryakioğlu, N.O. (2010). Kanserde MikroRNA'ların Rolü. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 30(5), 1690-1700.
52. Bui, T.V., and Mendell, J.T. (2010). Myc: maestro of microRNAs. *Genes and cancer*, 1(6), 568-575.
53. Hutvágner, G., McLachlan, J., Pasquinelli, A.E., Bálint, É., Tuschl, T., and Zamore, P.D. (2001). A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science*, 293(5531), 834-838.
54. Wang, Z. (2010). MicroRNA: a matter of life or death. *World J Biol Chem*, 1(4), 41-54.
55. Goel, A., and Boland, C.R. (2012). Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 143(6), 1442-1460.
56. Garzon, R., Fabbri, M., Cimmino, A., Calin, G.A., and Croce, C M. (2006). MicroRNA expression and function in cancer. *Trends in molecular medicine*, 12(12), 580-587.
57. Wiemer, E.A. (2007). The role of microRNAs in cancer: no small matter. *European journal of cancer*, 43(10), 1529-1544.
58. O'Connor, S.M., Young, G.P., Van Holst Pellekaan, N.G., James, R.J., and Michael, M.Z. (2003). Reduced accumulation of specific MicroRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res.* ,882–891.

59. Manuelidis, L. (1990). A view of interphase chromosomes. *Science*, 250 (4987), 1533-1540.
60. Baba, S. (1997). Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. *World journal of surgery*, 21(7), 678-687.
61. Cheng, A.M., Byrom, M.W., Shelton, J., and Ford, L.P. (2005). Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic acids research*, 33(4), 1290-1297.
62. Tanno, B., Cesi, V., Vitali, R., Sesti, F., Giuffrida, M.L., Mancini, C., and Raschella, G. (2005). Silencing of endogenous IGFBP-5 by micro RNA interference affects proliferation, apoptosis and differentiation of neuroblastoma cells. *Cell Death and Differentiation*, 12(3), 213-223.
63. Akkaya, Z.Y., and Dinçer, P. (2013). Tedavi yaklaşımlarında yeni bir dönem: Kodlamayan RNA'lar ve hastalıklar. *Marmara Medical Journal*, 26(1), 05-10.
64. Bodur, E., and Demirpençe, E. (2010). Kodlamayan RNA'lar ve gen susturumu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 41(8).
65. Cowland, J.B., Hother, C., and Grønbaek, K. (2007). MicroRNAs and cancer. *Apmis*, 115(10), 1090-1106.
66. Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Greshock, J., Megraw, M.S., Giannakakis, A., and Yao, G. (2006). microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(24), 9136-9141.
67. Jiang, J., Lee, E.J., Gusev, Y., and Schmittgen, T.D. (2005). Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines. *Nucleic acids research*, 33(17), 5394-5403.
68. Schetter, A.J., Leung, S.Y., Sohn, J.J., Zanetti, K.A., Bowman, E.D., Yanaihara, N., and Liu, C.G. (2008). MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *Jama*, 299(4), 425-436.
69. Cimmino, A., Calin, G.A., Fabbri, M., Iorio, M.V., Ferracin, M., Shimizu, M., and Rassenti, L. (2005). *mir15* and *mir16* induce apoptosis by targeting BCL2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(39), 13944-13949.

70. Sevli, S., Uzumcu, A., Solak, M., Ittmann, M., and Ozen, M. (2010). The function of microRNAs, small but potent molecules, in human prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 13(3), 208-217.
71. Tam, W., Ben-Yehuda, D., and Hayward, W.S. (1997). bic, a novel gene activated by proviral insertions in avian leukosis virus-induced lymphomas, is likely to function through its noncoding RNA. *Molecular and cellular biology*, 17(3), 1490-1502.
72. Volinia, S., Calin, G.A., Liu, C G., Ambs, S., Cimmino, A., Petrocca, F., and Prueitt, R.L. (2006). A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America*, 103(7), 2257-2261.
73. Meng, F., Henson, R., Wehbe-Janek, H., Ghoshal, K., Jacob, S.T., and Patel, T. (2007). *Mir21* regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology*, 133(2), 647-658.
74. Frankel, L.B., Christoffersen, N.R., Jacobsen, A., Lindow, M., Krogh, A., and Lund, A.H. (2008). Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA *mir21* in breast cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 283(2), 1026-1033.
75. He, L., Thomson, J.M., Hemann, M.T., Hernando-Monge, E., Mu, D., Goodson, S., and Hammond, S.M. (2005). A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature*, 435(7043), 828-833.
76. Mendell, J.T. (2008). MikroRNA roles for the *mir-17-92* cluster in development and disease. *Cell*, 133(2), 217-222.
77. O'donnell, K.A., Wentzel, E.A., Zeller, K.I., Dang, C.V., and Mendell, J T. (2005). c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature*, 435 (7043), 839-843.
78. Esquela-Kerscher, A., and Slack, F.J. (2006). Oncomirs microRNAs with a role in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 6(4), 259-269.
79. Si, M.L., Zhu, S., Wu, H., Lu, Z., Wu, F., and Mo, Y.Y. (2007). *mir21* mediated tumor growth. *Oncogene*, 26(19), 2799-2803.
80. Fabbri, M. (2008). MicroRNAs and cancer epigenetics. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 9(6), 583-590.
81. Ramiro G, Muller F, Amelia C, George C, and Carlo C. (2006). MicroRNA expression and function in cancer. *Trends in Mol. Med.*, 580-587.

82. Thomas, J., Ohtsuka, M., Pichler, M., and Ling, H. (2015). MicroRNAs: clinical relevance in colorectal cancer. *International journal of molecular sciences*, *16*(12), 28063-28076.
83. Yu, Y., Kanwar, S.S., Patel, B.B., Oh, P.S., Nautiyal, J., Sarkar, F.H., and Majumdar, A.P. (2012). *Mir21* induces stemness by downregulating transforming growth factor beta receptor 2 (TGF β R2) in colon cancer cells. *Carcinogenesis*, *33*(1), 68-76.
84. Asangani, I.A., Rasheed, S.A., Nikolova, D.A., Leupold, J.H., Colburn, N.H., Post, S., and Allgayer, H. (2008). *mir21* posttranscriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene*, *27*(15), 2128-2136.
85. Cottonham, C.L., Kaneko, S., and Xu, L. (2010). *mir21* and *mir31* converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(46), 35293-35302.
86. Sayed, D., Rane, S., Lypowy, J., He, M., Chen, I.Y., Vashistha, H., and Abdellatif, M. (2008). *Mir21* targets Sprouty2 and promotes cellular outgrowths. *Molecular biology of the cell*, *19*(8), 3272-3282.
87. Xiong, B., Cheng, Y., Ma, L., and Zhang, C. (2013). *Mir21* regulates biological behavior through the PTEN/PI-3 K/Akt signaling pathway in human colorectal cancer cells. *International journal of oncology*, *42*(1), 219-228.
88. Zhang, G., Zhou, H., Xiao, H., Liu, Z., Tian, H., and Zhou, T. (2014). *Mir92a* functions as an oncogene in colorectal cancer by targeting PTEN. *Digestive diseases and sciences*, *59*(1), 98-107.
89. Gao, F., and Wang, W. (2015). *Mir96* promotes the proliferation of colorectal cancer cells and targets tumor protein p53 inducible nuclear protein 1, forkhead box protein O1 (FOXO1) and FOXO3a. *Molecular medicine reports*, *11*(2), 1200-1206.
90. Nagel, R., le Sage, C., Diosdado, B., van der Waal, M., Vrieling, J.A., Bolijn, A., and Agami, R. (2008). Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the *mir135* family in colorectal cancer. *Cancer research*, *68*(14), 5795-5802.
91. Valeri, N., Gasparini, P., Fabbri, M., Braconi, C., Veronese, A., Lovat, F., and Costinean, S. (2010). Modulation of mismatch repair and genomic

- stability by *mir155*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(15), 6982-6987.
92. Qu, Y L., Wang, H.F., Sun, Z.Q., Tang, Y., Han, X.N., Yu, X.B., and Liu, K. (2015). Up-regulated *mir-155-5p* promotes cell proliferation, invasion and metastasis in colorectal carcinoma. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(6), 6988.
 93. Chi, Y., and Zhou, D. (2016). MicroRNAs in colorectal carcinoma-from pathogenesis to therapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 35(1), 43.
 94. Polytarchou, C., Hommes, D.W., Palumbo, T., Hatziapostolou, M., Koutsoumpa, M., Koukos, G., and Serebrennikova, O.B. (2015). *Mir214* is associated with progression of ulcerative colitis, and inhibition reduces development of colitis and colitis-associated cancer in mice. *Gastroenterology*, 149(4), 981-992.
 95. Ling, H., Pickard, K., Ivan, C., Isella, C., Ikuo, M., Mitter, R., and Vincent, K. (2015). The clinical and biological significance of *mir224* expression in colorectal cancer metastasis. *Gut*, gutjnl-2015.
 96. Johnson, S.M., Grosshans, H., Shingara, J., Byrom, M., Jarvis, R., Cheng, A., and Slack, F.J. (2005). RAS is regulated by the *let-7* microRNA family. *Cell*, 120(5), 635-647.
 97. Suto, T., Yokobori, T., Yajima, R., Morita, H., Fujii, T., Yamaguchi, S., Altan, B., and Kuwano, H. (2015). MicroRNA-7 expression in colorectal cancer is associated with poor prognosis and regulates cetuximab sensitivity via EGFR regulation. *Carcinogenesis*, 36, 338–345.
 98. Tsang, W.P., and Kwok, T.T. (2009). The *mir18a* microRNA functions as a potential tumor suppressor by targeting on K-Ras. *Carcinogenesis*, 30(6), 953-959.
 99. Ma, Y.L., Zhang, P., Wang, F., Moyer, M.P., Yang, J. J., Liu, Z.H., and Qin, H.L. (2011). Human embryonic stem cells and metastatic colorectal cancer cells shared the common endogenous human *mir26b*. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(9), 1941-1954.
 100. Ye, J., Wu, X., Wu, D., Wu, P., Ni, C., Zhang, Z., and Huang, J. (2013). *mir27b* targets vascular endothelial growth factor C to inhibit tumor progression and angiogenesis in colorectal cancer. *PloS one*, 8(4), e60687.

101. Yamakuchi, M., Ferlito, M., and Lowenstein, C.J. (2008). *mir34a* repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(36), 13421-13426.
102. Chen, M.B., Yang, L., Lu, P.H., Fu, X.L., Zhang, Y., Zhu, Y.Q., and Tian, Y. (2015). *Mir101* down-regulates sphingosine kinase 1 in colorectal cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 463(4), 954-960.
103. Stiegelbauer, V., Perakis, S., Deutsch, A., Ling, H., Gerger, A., and Pichler, M. (2014). MicroRNAs as novel predictive biomarkers and therapeutic targets in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 20(33), 11727-11735.
104. Chen, X., Guo, X., Zhang, H., Xiang, Y., Chen, J., Yin, Y., and Zhu, L. (2009). Role of *mir143* targeting KRAS in colorectal tumorigenesis. *Oncogene*, 28(10), 1385-1392.
105. Su, J., Liang, H., Yao, W., Wang, N., Zhang, S., Yan, X., and Fu, Z. (2014). *mir143* and *mir145* regulate IGF1R to suppress cell proliferation in colorectal cancer. *PLoS One*, 9(12), e114420.
106. Iwaya, T., Yokobori, T., Nishida, N., Kogo, R., Sudo, T., Tanaka, F., and Wakabayashi, G. (2012). Downregulation of *mir144* is associated with colorectal cancer progression via activation of mTOR signaling pathway. *Carcinogenesis*, 33, 2391–2397.
107. Yin, Y., Yan, Z.P., Lu, N.N., Xu, Q., He, J., Qian, X., and Liu, L.Z. (2013). Downregulation of *mir145* associated with cancer progression and VEGF transcriptional activation by targeting N-RAS and IRS1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1829(2), 239-247.
108. Zhao, H.J., Ren, L.L., Wang, Z.H., Sun, T.T., Yu, Y.N., Wang, Y.C., and Hong, J. (2014). *Mir194* deregulation contributes to colorectal carcinogenesis via targeting AKT2 pathway. *Theranostics*, 4(12), 1193-1208.
109. Liu, L., Chen, L., Xu, Y., Li, R., and Du, X. (2010). *mir195* promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity of human colorectal cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 400(2), 236-240.
110. Sun, J.Y., Huang, Y., Li, J.P., Zhang, X., Wang, L., Meng, Y.L., and Yang, A.G. (2012). *Mir320a* suppresses human colon cancer cell proliferation by

directly targeting β -catenin. *Biochemical and biophysical research communications*, 420(4), 787-792.

111. Nie, J., Liu, L., Zheng, W., Chen, L., Wu, X., Xu, Y., and Han, W. (2012). *mir365*, down-regulated in colon cancer, inhibits cell cycle progression and promotes apoptosis of colon cancer cells by probably targeting Cyclin D1 and Bcl-2. *Carcinogenesis*, 33(1), 220-225.
112. Nakano, H., Miyazawa, T., Kinoshita, K., Yamada, Y., and Yoshida, T. (2010). Functional screening identifies a microRNA, *mir491* that induces apoptosis by targeting Bcl-XL in colorectal cancer cells. *International journal of cancer*, 127(5), 1072-1080.
113. Baraniskin, A., Birkenkamp-Demtroder, K., Maghnouj, A., Zöllner, H., Munding, J., Klein-Scory, S., and Hahn, S.A. (2012). *Mir-30a-5p* suppresses tumor growth in colon carcinoma by targeting DTL. *Carcinogenesis*, 33(4), 732-739.
114. Braun, C.J., Zhang, X., Savelyeva, I., Wolff, S., Moll, U.M., Schepeler, T., and Dobbstein, M. (2008). p53-Responsive micrnas 192 and 215 are capable of inducing cell cycle arrest. *Cancer research*, 68(24), 10094-10104.
115. Schetter, A.J., Okayama, H., and Harris, C.C. (2012). The role of microRNAs in colorectal cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 18(3), 244.
116. Kan, T., Sato, F., Ito, T., Matsumura, N., David, S., Cheng, Y., and Selaru, F.M. (2009). The *mir-106b-25* polycistron, activated by genomic amplification, functions as an oncogene by suppressing p21 and Bim. *Gastroenterology*, 136(5), 1689-1700.
117. Petrocca, F., Vecchione, A., and Croce, C.M. (2008). Emerging role of *mir-106b-25/mir-17-92* clusters in the control of transforming growth factor β signaling. *Cancer research*, 68(20), 8191-8194.
118. Petrocca, F., Visone, R., Onelli, M.R., Shah, M.H., Nicoloso, M.S., de Martino, I., and Cavazzini, L. (2008). E2F1-regulated microRNAs impair TGF β -dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. *Cancer cell*, 13(3), 272-286.

119. Li, Y., Tan, W., Neo, T.W., Aung, M.O., Wasser, S., Lim, S G., and Tan, T. (2009). Role of the *mir-106b-25* microRNA cluster in hepatocellular carcinoma. *Cancer science*, *100*(7), 1234-1242.
120. Egle, A., Harris, A.W., Bouillet, P., and Cory, S. (2004). Bim is a suppressor of Myc-induced mouse B cell leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(16), 6164-6169.
121. Sylvestre, Y., De Guire, V., Querido, E., Mukhopadhyay, U.K., Bourdeau, V., Major, F., and Chartrand, P. (2007). An *E2F/miR-20a* autoregulatory feedback loop. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(4), 2135-2143.
122. Guo, J., Miao, Y., Xiao, B., Huan, R., Jiang, Z., Meng, D., and Wang, Y. (2009). Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *24*(4), 652-657.
123. Mayr, C., Hemann, M.T., and Bartel, D.P. (2007). Disrupting the pairing between *let-7* and *Hmga2* enhances oncogenic transformation. *Science*, *315*(5818), 1576-1579.
124. Lee, Y.S., and Dutta, A. (2007). The tumor suppressor microRNA *let-7* represses the *HMGA2* oncogene. *Genes and development*, *21*(9), 1025-1030.
125. Lee, Y.S., Kim, H.K., Chung, S., Kim, K.S., and Dutta, A. (2005). Depletion of human micro-RNA *mir125b* reveals that it is critical for the proliferation of differentiated cells but not for the down-regulation of putative targets during differentiation. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(17), 16635-16641.
126. Shell, S., Park, S.M., Radjabi, A.R., Schickel, R., Kistner, E.O., Jewell, D.A., and Peter, M.E. (2007). *Let-7* expression defines two differentiation stages of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(27), 11400-11405.
127. Motoyama, K., Inoue, H., Nakamura, Y., Uetake, H., Sugihara, K., and Mori, M. (2008). Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to *let-7* microRNA family. *Clinical Cancer Research*, *14*(8), 2334-2340.
128. Ohshima, K., Inoue, K., Fujiwara, A., Hatakeyama, K., Kanto, K., Watanabe, Y., and Mochizuki, T. (2010). *Let-7* microRNA family is

selectively secreted into the extracellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line. *PLoS one*, 5(10), e13247.

129. Yu, Z., Li, Z., Jolicoeur, N., Zhang, L., Fortin, Y., Wang, E., and Shen, S. H. (2007). Aberrant allele frequencies of the SNPs located in microRNA target sites are potentially associated with human cancers. *Nucleic acids research*, 35(13), 4535-4541.
130. Boni, V., Zarate, R., Villa, J. C., Bandres, E., Gomez, M. A., Maiello, E., and Aranda, E. (2011). Role of primary miRNA polymorphic variants in metastatic colon cancer patients treated with 5-fluorouracil and irinotecan. *The pharmacogenomics journal*, 11(6), 429-436.
131. Bandiera, S., Hatem, E., Lyonnet, S., and Henrion-Caude, A. (2010). microRNAs in diseases: from candidate to modifier genes. *Clinical genetics*, 77(4), 306-313.
132. Slezak-Prochazka, I., Durmus, S., Kroesen, B.J., and van den Berg, A. (2010). MicroRNAs, macrocontrol: regulation of miRNA processing. *Rna*, 16(6), 1087-1095.
133. Kovacs-Nagy, R., Hu, J., Ronai, Z. and Sasvari-Szekely, M. (2009). SNAP-25: a novel candidate gene in psychiatric genetics. *Neuropsychopharmacol Hung*, 11(2), 89-94.
134. Mallick, B., and Ghosh, Z. (2011). A complex crosstalk between polymorphic microRNA target sites and AD prognosis. *RNA biology*, 8(4), 665-673.
135. Ryan, B.M., Robles, A.I., and Harris, C.C. (2010). Genetic variation in microRNA networks: the implications for cancer research. *Nature Reviews Cancer*, 10(6), 389-402.
136. Wang, A. X., Xu, B., Tong, N., Chen, S. Q., Yang, Y., Zhang, X. W., and Sha, G. Z. (2012). Meta-analysis confirms that a common G/C variant in the *pre-miR-146a* gene contributes to cancer susceptibility and that ethnicity, gender and smoking status are risk factors. *Genet Mol Res*, 11(3), 3051-3062.
137. Perry, M.M., Moschos, S.A., Williams, A.E., Shepherd, N.J., Larner-Svensson, H.M., and Lindsay, M.A. (2008). Rapid changes in *mir146a* expression negatively regulate the IL-1 β -induced inflammatory response in

- human lung alveolar epithelial cells. *The Journal of Immunology*, 180(8), 5689-5698.
138. Lukiw, W.J., Zhao, Y., and Cui, J.G. (2008). An NF- κ B-sensitive *mir146a*-mediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells. *Journal of Biological Chemistry*, 283(46), 31315-31322.
139. Williams, A.E., Perry, M.M., Moschos, S.A., Larner-Svensson, H.M., and Lindsay, M.A. (2008). Role of *mir146a* in the regulation of the innate immune response and cancer, 1211-1215.
140. Kogo, R., Mimori, K., Tanaka, F., Komune, S., and Mori, M. (2011). Clinical significance of *mir146a* in gastric cancer cases. *Clinical Cancer Research*, 17(13), 4277-4284.
141. Scapoli, L., Palmieri, A., Muzio, L. L., Pezzetti, F., Rubini, C., Girardi, A., and Carinci, F. (2010). MicroRNA expression profiling of oral carcinoma identifies new markers of tumor progression. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 23(4), 1229-1234.
142. Bhaumik, D., Scott, G.K., Schokrpur, S., Patil, C.K., Campisi, J., and Benz, C.C. (2008). Expression of microRNA-146 suppresses NF- κ B activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells. *Oncogene*, 27(42), 5643-5647.
143. Yao Q, Cao Z, Tu C, Zhao Y, Liu H, Zhang S. (2013). *Mir146a* acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting WASF2. *Cancer Lett.*, 335(1), 19–24.
144. Wang, X., Tang, S., Le, S.Y., Lu, R., Rader, J.S., Meyers, C., and Zheng, Z. M. (2008). Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. *PloS one*, 3(7), e2557.
145. Sun, X., Zhang, J., Hou, Z., Han, Q., Zhang, C., and Tian, Z. (2015). *mir146a* is directly regulated by STAT3 in human hepatocellular carcinoma cells and involved in anti-tumor immune suppression. *Cell Cycle*, 14(2), 243-252.
146. Chen, G., Umelo, I.A., Lv, S., Teugels, E., Fostier, K., Kronenberger, P., and De Grève, J. (2013). *mir146a* inhibits cell growth, cell migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *PloS one*, 8(3), e60317.

147. Navolanic, P.M., Steelman, L.S., and McCubrey, J.A. (2003). EGFR family signaling and its association with breast cancer development and resistance to chemotherapy (Review). *International journal of oncology*, 22(2), 237-252.
148. Shigematsu, H., and Gazdar, A.F. (2006). Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *International journal of cancer*, 118(2), 257-262.
149. Hou, Z., Xie, L., Yu, L., Qian, X., and Liu, B. (2012). *Mir146a* is down-regulated in gastric cancer and regulates cell proliferation and apoptosis. *Medical Oncology*, 29(2), 886-892.
150. Vinci, S., Gelmini, S., Mancini, I., Malentacchi, F., Pazzagli, M., Beltrami, C., and Orlando, C. (2013). Genetic and epigenetic factors in regulation of microRNA in colorectal cancers. *Methods*, 59(1), 138-146.
151. Yu, J., Li, A., Hong, S.M., Hruban, R.H., and Goggins, M. (2012). MicroRNA alterations of pancreatic intraepithelial neoplasias. *Clinical cancer research*, 18(4), 981-992.
152. Yue, C., Wang, M., Ding, B., Wang, W., Fu, S., Zhou, D., and Han, S. (2011). Polymorphism of the *pre-mir-146a* is associated with risk of cervical cancer in a Chinese population. *Gynecologic oncology*, 122(1), 33-37.
153. Palmieri, A., Carinci, F., Martinelli, M., Pezzetti, F., Girardi, A., Cura, F., and Scapoli, L. (2014). Role of the *mir146a* polymorphism in the origin and progression of oral squamous cell carcinoma. *European journal of oral sciences*, 122(3), 198-201.
154. Bilir N. (1981). Cancer frequency in Turkey. *Cancer*, 11-93.
155. Akkız H. (2009). Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2(3), 5-12.
156. Winawer S.J, Sherlock P. (2007). Colorectal cancer screening. *Best practice and research clinical gastroenterology* 21(6), 1031-1048.
157. <http://www.clearwayhealth.com/colon-hydrotherapy-definition.html>
158. Ferlay, J., Soerjomataram, I., and Ervik, M. (2012). GLOBOCAN, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

159. Luk G.D. (1999). Malignant tumors of the colon. *In: Brandt LJ. Clinical Practice of Gastroenterology. Current Medicine*, 762-72.
160. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., and Thun, M.J. (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(4), 225-249.
161. Truszkowski, J.A., and Summers, R.W. (1995). Colorectal neoplasms. Screening can save lives. *Postgraduate medicine*, 98(5), 97-9.
162. Garcia, M., Jemal, A., Ward, E.M., Center, M.M., Hao, Y., Siegel, R.L., and Thun, M.J. (2007). Global cancer facts and figures 2007. *Atlanta, GA: American cancer society*, 1(3), 52.
163. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaşı Dairesi Başkanlığı Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezleri Yönetmeliği, (2008). KSDB, Ankara, 49.
164. Boyle, P., and Leon, M.E. (2002). Epidemiology of colorectal cancer. *British medical bulletin*, 64(1), 1-25.
165. Topuz, E., and Aykan, F.N. (1998). Sindirim Sistemi Kanseri. *İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitü Yayınları*, 373-475.
166. Kanserler, K.T.K. (2001). Tanı ve Cerrahi Tedavi. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu*, 271-279.
167. Goral V. (2003). Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. *Güncel Gastroenteroloji*, 7, 32-40.
168. Kinzler, K.W., and Vogelstein, B. (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 87(2), 159-170.
169. Lakatos, L., Mester, G., Erdelyi, Z., David, G., Pandur, T., Balogh, M., and Lakatos, P.L. (2006). Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: Results of a population-based study. *Inflammatory bowel diseases*, 12(3), 205-211.
170. Kendal, W.S., and Nicholas, G. (2007). A population-based analysis of second primary cancers after irradiation for rectal cancer. *American journal of clinical oncology*, 30(4), 333-339.
171. Giovannucci, E. (2001). Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *The Journal of nutrition*, 131(11), 3109S-3120S.
172. Gönen, Ö. (2004). Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 9(1), 11-14.

173. Majerus, E., Birnbaum, E., and Picus, J. (2002). Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*, 191-202.
174. Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P., Slimani, N., Jenab, M., Mazuir, M., and Boutron-Ruault, M.C. (2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Journal of the national cancer institute*, 97(12), 906-916.
175. Bird, R.P., Yao, K., Lasko, C.M., and Good, C.K. (1996). Inability of low- or high-fat diet to modulate late stages of colon carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. *Cancer research*, 56(13), 2896-2899.
176. Baykan, A., Zorluoglu, A., Gecim, E., and Terzi, C. (2010). Kolon ve rektum kanseleri. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul*, 20-25-42.
177. Ye, W., Romelsjö, A., Augustsson, K., Adami, H.O., and Nyren, O. (2003). No excess risk of colorectal cancer among alcoholics followed for up to 25 years. *British journal of cancer*, 88(7), 1044-1046.
178. Cho, E., Smith-Warner, S.A., Ritz, J., Van Den Brandt, P.A., Colditz, G.A., Folsom, A.R., and Holmberg, L. (2004). Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of internal medicine*, 140(8), 603-613.
179. Giovannucci, E., Rimm, E.B., Ascherio, A., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., and Willett, W.C. (1995). Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 87(4), 265-273.
180. WCRF and AICR. (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington, DC: AICR.
181. Itzkowitz Sh, Rochester J. (2006). Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: *Feldem M, Fiedman LS, Brandt Lj (Eds), Gastrointestinal and Liver Disease 8thEd.* , 2713-2757.
182. Burt, M.D, Randall W., Disario, M.D, James A., and Cannon-Albright, Ph.D (1995). Genetics Of Colon Cancer: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk 1. *Annual Review of Medicine*, 46(1), 371-379.
183. Micheal J. Zinner, M.D, Facs, Stanley W. Ashley, M.D (2007). *Maingots Abdominal Operations Eleven Ed. The Mc Graw-Hill Companies*.

184. Pinol, V., Andreu, M., Castells, A., Payá, A., Bessa, X., Jover, R., and Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. (2004). Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *European journal of gastroenterology and hepatology*, 16(1), 39-45.
185. Brennan, M.F., Singer, S., Maki, R.G., O'sullivan, B., Devita, V.T., Hellman, S., and Rosenberg, S.A. (2008). Cancer: Principles and Practice of Oncology, 1232–1285.
186. Christine A. Lacubuzio D, Elizabeth M. (2005). Epithelial neoplasms of the colorectum. In: Gastrintestinal and Liver Pathology. *Churchill Livingstone*, 367-394.
187. Pischon, T., Lahmann, P.H., Boeing, H., Friedenreich, C., Norat, T., Tjønneland, A., and Guerneq, G. (2006). Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, 98(13), 920-931.
188. Larsson, S.C., and Wolk, A. (2007). Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 556-565.
189. Bullard K.M, Rothenberger D.A, In: Brunnicardi F.C, Anderson D.K, et al, (Eds.) (2005). Colon, Rektum, Anus. *Shwartz's Principles of Surgery, 8th Ed.* 1055-1117.
190. Eaden, J.A., Abrams, K.R., and Mayberry, J.F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48(4), 526-535.
191. Von Roon, A.C., Reese, G., Teare, J., Constantinides, V., Darzi, A.W., and Tekkis, P.P. (2007). The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*, 50(6), 839-855.
192. Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Sasazuki, S., Noda, M., and Tsugane, S. (2006). Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*, 166(17), 1871-1877.
193. Wildasin, K. (2004). Role for diabetes in colorectal cancer risk.

194. Larsson, S.C., Orsini, N., and Wolk, A. (2005). Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(22), 1679-1687.
195. Ogino, S., and Goel, A. (2008). Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 10(1), 13-27.
196. Bufill, J.A. (1990). Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Annals of internal medicine*, 113(10), 779-788.
197. Beart, R.W., Melton, L.J., Maruta, M., Dockerty, M.B., Frydenberg, H.B., and O'Fallon, W.M. (1983). Trends in right and left-sided colon cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 26(6), 393-398.
198. Fearon, E.R., and Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759-767.
199. Snover, D.C. (2011). Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human pathology*, 42(1), 1-10.
200. Portela, A., and Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*, 28(10), 1057-1068.
201. Yamashita, K., Dai, T., Dai, Y., Yamamoto, F., and Perucho, M. (2003). Genetics supersedes epigenetics in colon cancer phenotype. *Cancer cell*, 4(2), 121-131.
202. Baylin, S., and Bestor, T. H. (2002). Altered methylation patterns in cancer cell genomes: cause or consequence?. *Cancer cell*, 1(4), 299-305.
203. Norrie, M.A., Hawkins, N., Todd, A., Meagher, A., O'Connor, T., and Ward, R. (2002). The role of hMLH1 methylation in the development of synchronous sporadic colorectal carcinomas. *Diseases of the colon and rectum*, 45(5), 674-680.
204. Anacleto, C., Leopoldino, A.M., Rossi, B., Soares, F.A., Lopes, A., Rocha, J.C., and Pena, S. D. (2005). Colorectal Cancer. *Neoplasia*, 7(4), 331-335.
205. Issa, J.P., and Ahuja, N. (2000). Aging, methylation and cancer. *Histology and histopathology*, 15(3), 835-842.
206. Xiong, Z., Wu, A.H., Bender, C.M., Tsao, J L., Blake, C., Shibata, D., and Laird, P.W. (2001). Mismatch repair deficiency and CpG island hypermethylation in sporadic colon adenocarcinomas. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(7), 799-803.

207. Chen, W.Y., Zeng, X., Carter, M.G., Morrell, C.N., Yen, R.W., Esteller, M., and Baylin, S.B. (2003). Heterozygous disruption of Hic1 predisposes mice to a gender-dependent spectrum of malignant tumors. *Nature genetics*, 33(2), 197-202.
208. Kane, M.F., Loda, M., Gaida, G.M., Lipman, J., Mishra, R., Goldman, H., and Kolodner, R. (1997). Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. *Cancer research*, 57(5), 808-811.
209. Ai-Hong, M., Xia, L., Littman, S.J., Swinler, S., Lader, G., Polinkovsky, A., and Veigl, M.L. (2000). Somatic mutation of hPMS2 as a possible cause of sporadic human colon cancer with microsatellite instability. *Oncogene*, 19(18), 2249.
210. Veigl, M.L., Kasturi, L., Olechnowicz, J., Ma, A., Lutterbaugh, J.D., Periyasamy, S., and Markowitz, S.D. (1998). Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(15), 8698-8702.
211. Shen, L., Kondo, Y., Rosner, G.L., Xiao, L., Hernandez, N.S., Vilaythong, J., and Buckmeier, J. (2005). MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(18), 1330-1338.
212. Bevilacqua, R.A., and Simpson, A.J. (2000). Methylation of the hMLH1 promoter but no hMLH1 mutations in sporadic gastric carcinomas with high level microsatellite instability. *International journal of cancer*, 87(2), 200-203.
213. Herman, J.G., Umar, A., Polyak, K., Graff, J.R., Ahuja, N., Issa, J.P., and Kane, M.F. (1998). Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), 6870-6875.
214. Grady, W.M., and Carethers, J.M. (2008). Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*, 135(4), 1079-1099.

215. Jass, J.R. (2007). Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*, 50(1), 113-130.
216. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., and Theise, N.D. (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system* (No. Ed. 4). World Health Organization.
217. Fleming, M., Ravula, S., Tatishchev, S.F., and Wang, H.L. (2012). Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *Journal of gastrointestinal oncology*, 3(3), 153-173.
218. <https://saglikdanisma.net/yasam/kanser-genel-hastalik/mide-kanseri-2.html>
219. Yamaoka, Y., Kodama, T., Gutierrez, O., Kim, J.G., Kashima, K., and Graham, D.Y. (1999). Relationship between *Helicobacter pylori* *iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *Journal of clinical microbiology*, 37(7), 2274-2279.
220. Galanis, D.J., Lee, J., and Kolonel, L.N. (1997). The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer*, 79(9), 1840-1841.
221. Kelley, J.R., and Duggan, J.M. (2003). Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of clinical epidemiology*, 56(1), 1-9.
222. Smyth, E.C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., and Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(suppl 5), v38-v49.
223. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., and Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
224. Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., and Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
225. Theuer, C.P., de Virgilio, C., Keese, G., French, S., Arnell, T., Tolmos, J., and Stabile, B.E. (1996). Gastric adenocarcinoma in patients 40 years of age or younger. *The American journal of surgery*, 172(5), 473-477.

226. Nakamura, T., Yao, T., Niho, Y., and Tsuneyoshi, M. (1999). A clinicopathological study in young patients with gastric carcinoma. *Journal of surgical oncology*, 71(4), 214-219.
227. Yeole, B.B. (2008). Trends in cancer incidence in esophagus, stomach, colon, rectum and liver in males in India. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9(1), 97-100.
228. Crew K.D, Neugut A.I. (2006). Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 354-362.
229. Howe, H.L., Wu, X., Ries, L.A., Cokkinides, V., Ahmed, F., Jemal, A., and Ramirez, A. (2006). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2003, featuring cancer among US Hispanic/Latino populations. *Cancer*, 107(8), 1711-1742.
230. Parkin, D.M. (2004). International variation. *Oncogene*, 23(38), 6329-6340.
231. Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G.D., Gatta, G., De Braud, F., and Van Cutsem, E. (2009). Gastric cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 71(2), 127-164.
232. Houghton, J., and Wang, T.C. (2005). Helicobacter pylori and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology*, 128(6), 1567-1578.
233. Eslick, G.D. (2006). Helicobacter pylori infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World journal of gastroenterology*, 12(19), 2991.
234. Moller, H., Heseltine, E., and Vainio, H. (1995). Working group report on schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Meeting held at IARC, Lyon, 7–14 June 1994. *International Journal of Cancer*, 60(5), 587-589.
235. Fock, K.M., and Ang, T.L. (2010). Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Asia. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(3), 479-486.
236. Suzuki, H., Nishizawa, T., Tsugawa, H., Mogami, S., and Hibi, T. (2011). Roles of oxidative stress in stomach disorders. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 50(1), 35-39.
237. Krejs, G.J. (2010). Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Digestive Diseases*, 28(4-5), 600-603.

238. Berretta, M., Cappellani, A., Lleshi, A., Di Vita, M., Lo Menzo, E., Bearz, A., and Berretta, S. (2012). The role of diet in gastric cancer: still an open question. *Front Biosci*, 17, 1640-1647.
239. Tsugane, S., and Sasazuki, S. (2007). Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric cancer*, 10(2), 75-83.
240. Park, B., Shin, A., Park, S.K., Ko, K.P., Ma, S.H., Lee, E.H., and Yoo, K. Y. (2011). Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes and Control*, 22(11), 1497.
241. D'Elia, L., Rossi, G., Ippolito, R., Cappuccio, F.P., and Strazzullo, P. (2012). Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clinical nutrition*, 31(4), 489-498.
242. Zaridze, D., Borisova, E., Maximovitch, D., and Chkhikvadze, V. (2000). Alcohol Consumption, Smoking and Risk of Gastric Cancer: Case Control Study from Moscow, Russia. *Cancer Causes and Control*, 11(4), 363-371.
243. Sjødahl, K., Lu, Y., Nilsen, T.I., Ye, W., Hveem, K., Vatten, L., and Lagergren, J. (2007). Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: A population-based, prospective cohort study. *International journal of cancer*, 120(1), 128-132.
244. Manoharan, S., Kavitha, K., and Nagini, S. (1997). Role of life-style on plasma and erythrocyte membrane lipid profile in gastric cancer patients. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 41(1), 62-66.
245. González, C.A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., and Nyrén, O. (2003). Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 107(4), 629-634.
246. McCready, D.R., Clark, L., and Cohen, M.M. (1985). Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut*, 26(11), 1192-1196.
247. González, C.A., and López-Carrillo, L. (2010). Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 45(1), 6-14.
248. Wu, W.K., Cho, C.H., Lee, C.W., Fan, D., Wu, K., Yu, J., and Sung, J.J. (2010). Dysregulation of cellular signaling in gastric cancer. *Cancer letters*, 295(2), 144-153.

249. Yamashita, K., Sakuramoto, S., and Watanabe, M. (2011). Genomic and epigenetic profiles of gastric cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Surgery today*, 41(1), 24-38.
250. Nishimura, T. (2008). Total number of genome alterations in sporadic gastrointestinal cancer inferred from pooled analyses in the literature. *Tumor Biology*, 29(6), 343-350.
251. Hudler, P. (2012). Genetic aspects of gastric cancer instability. *The Scientific World Journal*, 2012.
252. Buffart, T.E., Carvalho, B., Hopmans, E., Brehm, V., Kranenbarg, E.K., Schaaij-Visser, T.B., and Meijer, G.A. (2007). Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles. *The Journal of pathology*, 211(1), 45-51.
253. Panani, A.D. (2008). Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications. *Cancer letters*, 266(2), 99-115.
254. Chen, H.C., Chen, H.J., Khan, M.A., Rao, Z.Z., Wan, X.X., Tan, B., and Zhang, D. Z. (2011). Genetic mutations of p53 and k-ras in gastric carcinoma patients from Hunan, China. *Tumor Biology*, 32(2), 367-373.
255. Kuniyasu, H., Yasui, W., Kitadai, Y., Yokozaki, H., Ito, H., and Tahara, E. (1992). Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochemical and biophysical research communications*, 189(1), 227-232.
256. Yokozaki, H., Kuniyasu, H., Kitadai, Y., Nishimura, K., Todo, H., Ayhan, A., and Tahara, E. (1992). p53 point mutations in primary human gastric carcinomas. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 119(2), 67-70.
257. Wen, Y.G., Wang, Q., Zhou, C.Z., Qiu, G.Q., Peng, Z.H., and Tang, H.M. (2010). Mutation analysis of tumor suppressor gene PTEN in patients with gastric carcinomas and its impact on P13K/AKT pathway. *Oncology reports*, 24(1), 89-95.
258. Vogiatzi, P., De Falco, G., Claudio, P.P., and Giordano, A. (2006). How does the human RUNX3 gene induce apoptosis in gastric cancer? Latest data, reflections and reactions. *Cancer biology & therapy*, 5(4), 371-374.

259. Li, Q. L., Ito, K., Sakakura, C., Fukamachi, H., Inoue, K.I., Chi, X.Z., and Kim, H.M. (2002). Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell*, 109(1), 113-124.
260. MWer, S.A., Dykes, D.D., and Polesky, H.F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids res*, 16, 1215.
261. Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. (2016). Cancer statistics, *CA: a cancer journal for clinicians* 66.1 (2016): 7-30.
262. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf
263. Gültekin, M., Boztaş, G., (2014). Türkiye kanser istatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 43.
264. Edwards, B.K., Howe, H.L., Ries, L.A., Thun, M.J., Rosenberg, H.M., Yancik, R., and Feigal, E.G. (2002). Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on US cancer burden. *Cancer*, 94(10), 2766-2792.
265. Wang, Y., Broderick, P., Webb, E., Wu, X., Vijayakrishnan, J., Matakidou, A., and Spitz, M. R. (2008). Common 5p15. 33 and 6p21. 33 variants influence lung cancer risk. *Nature genetics*, 40(12), 1407-1409.
266. Malhotra, J. (2014). Molecular and genetic epidemiology of cancer in low- and medium-income countries. *Annals of global health*, 80(5), 418-425.
267. Corn, P.G., and El□Deiry, W.S. (2002). Derangement of growth and differentiation control in oncogenesis. *Bioessays*, 24(1), 83-90.
268. Pucci B, Giordano A. (1999). Cell cycle and cancer. *Clin Ter*. 2:135-41.
269. Nussbaum, R.L., McInnes, R.R., Willard, H.F., (2001). Genetic variation in individuals: Mutation and polymorphism. *Thompson and Thompson Genetics in Medicine. Sixth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company*. p.79-94.
270. Ekmekçi, A., Konaç, E., and Önen, H.İ. (2008). Gene polymorphism and genetic susceptibility to cancer, 21(3), 282-295.
271. Giovannucci, E. (2001). An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 10(7), 725-731.

272. Moskal, A., Norat, T., Ferrari, P., and Riboli, E. (2007). Alcohol intake and colorectal cancer risk: A dose–response meta-analysis of published cohort studies. *International journal of cancer*, 120(3), 664-671.
273. Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., and Boffetta, P. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology*, 22(9), 1958-1972.
274. Tsong, W.H., Koh, W.P., Yuan, J.M., Wang, R., Sun, C.L., and Yu, M.C. (2007). Cigarettes and alcohol in relation to colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *British journal of cancer*, 96(5), 821-827.
275. Le Marchand, L., Wilkens, L.R., Kolonel, L.N., Hankin, J.H., and Lyu, L.C. (1997). Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer research*, 57(21), 4787-4794.
276. Botteri, E., Iodice, S., Bagnardi, V., Raimondi, S., Lowenfels, A.B., and Maisonneuve, P. (2008). Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 300(23), 2765-2778.
277. Limsui, D., Vierkant, R.A., Tillmans, L.S., Wang, A.H., Weisenberger, D.J., Laird, P.W., and Harnack, L.J. (2010). Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *Journal of the National Cancer Institute*. 102(14), 1012-1022.
278. Parajuli, R., Bjerkaas, E., Tverdal, A., Selmer, R., Le Marchand, L., Weiderpass, E., and Gram, I.T. (2013). The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 22 (5), 862-871.
279. Liang, P.S., Chen, T.Y., and Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 124(10), 2406-2415.
280. Giovannucci, E. (2004). Alcohol, one-carbon metabolism, and colorectal cancer: recent insights from molecular studies. *The Journal of nutrition*, 134(9), 2475S-2481S.
281. World Health Organization. (2000). International guide for monitoring alcohol consumption and related harm.

282. Haggar, F.A., and Boushey, R.P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*, 22(04), 191-197.
283. Boardman, L.A., Morlan, B.W., Rabe, K.G., Petersen, G.M., Lindor, N.M., Nigon, S. K., and Gallinger, S. (2007). Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives?. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(10), 1195-1198.
284. Johns, L.E., and Houlston, R.S. (2001). A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The American journal of gastroenterology*, 96(10), 2992-3003.
285. Butterworth, A.S., Higgins, J.P., and Pharoah, P. (2006). Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *European journal of cancer*, 42(2), 216-227.
286. Migliore, L., Migheli, F., Spisni, R., and Coppedè, F. (2011). Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. *BioMed Research International*, 2011, 1-19.
287. Pizzini, S., Bisognin, A., Mandruzzato, S., Biasiolo, M., Faccioli, A., Perilli, L., and Mocellin, S. (2013). Impact of microRNAs on regulatory networks and pathways in human colorectal carcinogenesis and development of metastasis. *BMC genomics*, 14(1), 589.
288. Ahmed, F.E., Ahmed, N.C., Vos, P. W., Bonnerup, C., Atkins, J.N., Casey, M., and Allison, R.R. (2013). Diagnostic microRNA markers to screen for sporadic human colon cancer in stool: I. Proof of principle. *Cancer Genomics-Proteomics*, 10(3), 93-113.
289. Okubo, M., Tahara, T., Shibata, T., Yamashita, H., Nakamura, M., Yoshioka, D., and Hirata, I. (2010). Association Between Common Genetic Variants in Pre-microRNAs and Gastric Cancer Risk in Japanese Population. *Helicobacter*, 15(6), 524-531.
290. Zeng, Y., Sun, Q. M., Liu, N.N., Dong, G.H., Chen, J., Yang, L., and Wang, B. (2010). Correlation between *pre-miR-146a* C/G polymorphism and gastric cancer risk in Chinese population. *World J Gastroenterol*, 16(28), 3578-3583.

291. Su, R., Li, W., and Luo, R. (2016). Association between *mir146a*, *mir149*, *mir196a2* and *mir499* gene polymorphisms and the susceptibility to gastric cancer in a Chinese population. *Int. J. Clin. Exp. Med*, 9, 2192-2199.
292. Chae, Y.S., Kim, J.G., Lee, S.J., Kang, B.W., Lee, Y.J., Park, J.Y., and Choi, G.S. (2013). A *mir146a* polymorphism (rs2910164) predicts risk of and survival from colorectal cancer. *Anticancer research*, 33(8), 3233-3239.
293. Mittal, R.D., Gangwar, R., George, G.P., Mittal, T., and Kapoor, R. (2011). Investigative role of pre-microRNAs in bladder cancer patients: a case-control study in North India. *DNA and cell biology*, 30(6), 401-406.
294. Pastrello, C., Polesel, J., Della Puppa, L., Viel, A., and Maestro, R. (2010). Association between *hsa-mir-146a* genotype and tumor age-of-onset in BRCA1/BRCA2-negative familial breast and ovarian cancer patients. *Carcinogenesis*, 31(12), 2124-2126.
295. Zhou, B., Wang, K., Wang, Y., Xi, M., Zhang, Z., Song, Y., and Zhang, L. (2011). Common genetic polymorphisms in pre-microRNAs and risk of cervical squamous cell carcinoma. *Molecular carcinogenesis*, 50(7), 499-505.
296. Srivastava, K., Srivastava, A., and Mittal, B. (2010). Common genetic variants in pre-microRNAs and risk of gallbladder cancer in North Indian population. *Journal of human genetics*, 55(8), 495-499.
297. Zhuang, H., Shen, J., Zheng, Z., Luo, X., Gao, R., and Zhuang, X. (2014). *Mir146a* rs2910164 polymorphism and the risk of diffuse large B cell lymphoma in the Chinese Han population. *Medical Oncology*, 31(12), 306.
298. Zhang, X., Gu, Y., Liu, X., Yu, Y., Shi, J., Yu, Q., and Liu, Y. (2015). Association of *pre-miR-146a* rs2910164 polymorphism with papillary thyroid cancer. *International journal of endocrinology*, 2015.
299. Yin, Z., Cui, Z., Guan, P., Li, X., Wu, W., Ren, Y., and Zhou, B. (2015). Interaction between polymorphisms in pre-mirna genes and cooking oil fume exposure on the risk of lung cancer in Chinese non-smoking female population. *PloS one*, 10(6), e0128572.
300. Xiang, Y., Fan, S., Cao, J., Huang, S., and Zhang, L.P. (2012). Association of the *mir499* variants with susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Molecular biology reports*, 39(6), 7019-7023.

301. Qi, P., Wang, L., Zhou, B., Yao, W.J., Xu, S., Zhou, Y., and Xie, Z.B. (2015). Associations of miRNA polymorphisms and expression levels with breast cancer risk in the Chinese population. *Genet Mol Res*, 14(2), 6289-96.
302. Cui, L., Li, Y., Ma, G., Wang, Y., Cai, Y., Liu, S., and Zhao, B. (2014). A functional polymorphism in the promoter region of microRNA-146a is associated with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in patients. *Plos one*, 9(2), e89019.
303. Assmann, T.S., Giudice, V.M., Lima, J.R., Duarte, G.C., Canani, L.H., and Crispim, D. (2015). Rs2910164 polymorphism in the *mir146a* is associated with risk for type 1 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), A205.
304. Ramkaran, P., Khan, S., Phulukdaree, A., Moodley, D., and Chuturgoon, A. A. (2014). *mir146a* polymorphism influences levels of *mir146a*, IRAK-1, and TRAF-6 in young patients with coronary artery disease. *Cell biochemistry and biophysics*, 68(2), 259-266.
305. Xia, Z.G., Yin, H.F., Long, Y., Cheng, L., Yu, L.J., Guo, W.J., and Wang, J.C. (2016). Genetic variant of *mir146a* rs2910164 C>G and gastric cancer susceptibility. *Oncotarget*, 7(23), 34316.
306. Dikaiakos, P., Gazouli, M., Rizos, S., Zografos, G., and Theodoropoulos, G. E. (2015). Evaluation of genetic variants in miRNAs in patients with colorectal cancer. *Cancer Biomarkers*, 15(2), 157-162.
307. Mao, Y., Li, Y., Jing, F., Cai, S., Zhang, Z., Li, Q., and Chen, K. (2014). Association of a genetic variant in *mir146a* with risk of colorectal cancer: a population-based case-control study. *Tumor Biology*, 35(7), 6961-6967.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Tuğba AĞBEKTAŞ
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 25.12.1990
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, 58140-SIVAS
E-posta Adresi	tubaagbektas@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise	Sivas Lisesi, SİVAS, 2007
Lisans + Tezssiz Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, 2013 Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İş Sağlığı Ve Güvenliği Ana Bilim Dalı, 2014
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, 2013

EK-1**HASTA VE KONTROLLERE AİT SORGU FORMU**

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

EK-2

YEREL ETİK KURUL KARARI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MikroRNA Polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişkinin incelenmesi
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başhekimlik Girişi Kampüsü, TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 258 00 25
	FAKS	0 346 258 00 24
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Yavuz Siliğ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yüksek lisans tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Zeynep Sümer
İmza:

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MikroRNA Polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişkinin incelenmesi
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015-05/11	Tarih: 15.05.2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zeynep Sümer	Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şahande Elagöz	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Naim Nur	Halk Sağlığı	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Diğdem Eren	Dış Hastalıkları ve Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi, Dış Hekimliği	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"/>	
Doç. Dr. Hatice Ulusoy	Sağlık Yönetimi	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sulhattin Arslan	Göğüs Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gülşay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Pakize Cantürk Kılıçkaya	Eczacılık Farmasötik Biyoteknoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Zeynep Sümer
İmza: