



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

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

GÜLÇİN ÇAĞLAYAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. YAVUZ SİLİĞ**

**SİVAS
2014**

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

GÜLÇİN ÇAĞLAYAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

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

GÜLÇİN ÇAĞLAYAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. YAVUZ SİLİĞ**

**SİVAS
2014**

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kuralına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan -----

Üye -----

Üye -----

Üye -----

Üye (Danışman) -----

ONAY

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

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 24/09/2008 tarihli ve 007 sayılı toplantısında kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır.

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

Gülçin Çağlayan

Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yavuz SİLİĞ

2014, 80 sayfa

İnsan Telomeraz Revers Transkriptaz (*hTERT*), telomer uzamasını sağlayan telomeraz enziminin temel fonksiyonel alt birimidir. Türk popülasyonunda, *hTERT* polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişki incelendi. *hTERT* genindeki polimorfizim (rs2736100 ve rs2853676) 215 hasta (mide: 74, kolon: 76 ve rektum: 65) 215 sağlıklı kontrol de Real-Time PCR metoduyla belirlendi. Elde edilen sonuçlar, lojistik regresyon ve Khi-kare (χ^2) testi kullanılarak değerlendirildi. Mide, kolon, rektum kanseli hastalar ve kontroller sigara alışkanlığı ve ailede kanser hikayesi bulunması açısından lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Mide kanseri olan hastalar ve kontroller alkol kullanma açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (OR: 3,862 %95 CI:1,823-8,184, χ^2 : 13,610, p : 0,0001). Benzer olarak kolon kanseri ile alkol hikayesi açısından da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (OR: 6,27 %95 CI: 2,325-16,912, χ^2 : 16,102, p : 0,0001). İncelenen Türk popülasyonunda *hTERT* rs2736100 polimorfizmi ile mide kolon ve rektum kanserleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Benzer olarak *hTERT* rs2853676 polimorfizmi mide ve kolon kanserleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Fakat rektum kanseri hastaları ve kontroller *hTERT* rs2853676 polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, yabanıl (GG) alleli ile homozigot tip (AA) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (OR:6,231 %95CI: 1,405-27,636 , χ^2 : 7,213 p : 0,007).

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

ABSTRACT

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

Gülçin Çağlayan

MSci Thesis, Department of Biochemistry

Supervisor: Associated Professor Yavuz SİLİĞ

2014, 80 pages

Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) is one of the main functional subunits of the telomerase enzyme, which functions to increase telomere length. The relationship between *hTERT* polymorphism and stomach, colon, rectum cancers have been investigated in Turkish population. Polymorphism in *hTERT* gene (rs2736100 and rs2853676) have been determined in 215 patients (stomach: 74, colon: 76 and rectum: 65) and in 215 healthy controls by Real-Time PCR method. 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 smoking habits and their cancer stories in family, there was no statistically significant relationship. The comparison of stomach cancer patients and controls indicated a statistically significant difference for alcoholic drink consumption (OR: 3,862 %95 CI:1,823-8,184, χ^2 : 13,610, p : 0,0001). Similar results were observed in colon cancer and alcoholic drink consumption (OR: 6,27 %95 CI: 2,325-16,912, χ^2 : 16,102, p : 0,0001). There was no statistically significant difference ($p>0,05$) between *hTERT* rs2736100 polymorphism and stomach, colon and rectum cancer cases in the investigated Turkish population. On the other hand, there was statistically significant relationship between wild type (GG) allele and homozygot type (AA) (OR: 6,231 %95CI: 1,405-27,636 , χ^2 : 7,213 p : 0,007) when the rectum cancer patients and controls were evaluated for rs2853676 polymorphism.

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

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamaya başladığım andan itibaren desteğini esirgemeyen ve bana her konuda yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr. Yavuz SİLİĞ'e, katkı ve desteklerinden dolayı bölüm başkanımız Prof. Dr. Sevtap BAKIR'a ve eğitimimde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. Hatice PINARBAŐI ve Doç. Dr. V. Kenan ÇELİK'e, istatistiksel konularda her zaman yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve Prof. Dr. Hafize Sezer'e çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. İsmail SARI ve Ayça TAŐ'a, teşekkür ederim.

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

	SAYFA
ÖZET	NO
	iii
ABSTRACT	44
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	44
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Telomerin Tanımı	3
2.2 Telomerin Tarihçesi	3
2.3 Telomerin fonksiyonu	4
2.4 Telomerin yapısı	4
2.5 Telomerik DNA Bağlayıcı Proteinler	5
2.5.1 TRF1 (Telomere Repeat Binding Factor 1)	6
2.5.2 TRF2 (Telomere Repeat Binding Factor 2)	6
2.5.3 Rap1 (Repressor/activator protein 1)	6
2.5.4 TIN2 (TRF-Interacting Nuclear Factor 2)	7
2.5.5 POT1 (Protection Of Telomeres 1)	7
2.5.6 TPP1 (PIP1/PTOP/TINT1)	7
2.6 Doğrusal Kromozom Uçlarının Replikasyon Sorunu	8
2.7 Telomeraz	9
2.7.1 Telomeraz alt birimleri	10
2.8 Telomerin Uzaması	12
2.9 Telomerler ve Yaşlanma	13
2.10.Kolorektal kanserler	15
2.10.1. İnsidans ve cinsiyet dağılımı	15
2.10.2 Risk faktörleri ve hastalık etiyojisi	15
2.10.3 KRK'in genetik mekanizması	18
2.11.Mide kanserleri	19
2.11.1 Mide kanserlerinde İnsidans ve cinsiyet dağılımı	19
2.11.2 Mide kanserlerinde risk faktörleri ve hastalık etiyojisi	19
2.11.3 Mide kanserlerinin genetik mekanizması	20

3.MATERYAL METOD	
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler	22
3.2. Kimyasal Maddeler	23
3.3. Genel Çözeltiler ve Tamponlar	23
3.4. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması:	24
3.4.1. Hastalar	24
3.4.2. Kontroller	24
3.5. Kan Örneklerinin Toplanması	24
3.6. Genomik DNA İzolasyonu	25
3.7. DNA Kalitesi ve Miktarının Belirlenmesi	26
3.8. Genotipleme	26
3.8.1. Örneklerin hazırlanışı:	26
3.8.2. RT-PCR Programı:	27
3.8.3. Rs2736100 polimorfizminin belirlenmesi	27
3.8.4. Rs2853676 polimorfizminin belirlenmesi	29
4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME	31
5.BULGULAR	32
5.1. Mide Kanseri Hastası ve Kontrol Bilgileri	32
5.2. Kolon Kanseri Hastası ve Kontrol Bilgileri	33
5.3. Rektum Kanseri Hastası ve Kontrol Bilgileri	35
5.4. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin Sigara Alışkanlığı Yönünden Karşılaştırılması	36
5.5. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin Alkol Kullanma Yönünden Karşılaştırılması	38
5.6. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin Ailede Kansere Hikâyesi Yönünden Karşılaştırılması	39
5.7. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin <i>hTERT</i> Polimorfizmi (rs2853676, rs2736100)Yönünden Analizi	41

5.8. <i>hTERT</i> Polimorfizmi İle Mide Kanseri Arasındaki İlişki	43
5.9. <i>hTERT</i> Polimorfizmi İle Kolon Kanseri Arasındaki İlişki	45
5.10. <i>hTERT</i> Polimorfizmi İle Rektum Kanseri Arasındaki İlişki	46
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	76
EKLER	
EK-1 Yerel Etik Kurul Kararı	77
EK-2 Hasta ve Kontrollere Ait Sorgu Formu	80

ŞEKİLLER DİZİNİ

		SAYFA No
Şekil 2.1	İnsan Telomer Yapısı	4
Şekil 2.2	Telomerlerin T-ilmek ve D-ilmek Yapıları	5
Şekil 2.3	Doğrusal kromozom uçlarındaki replikasyon sorunu	8
Şekil 2.4	<i>hTERT</i> geninin konumu ve yapısı	11
Şekil 2.5	<i>hTERT</i> genindeki mutasyonların ve SNP'lerin lokasyonları	12
Şekil 2.6	<i>Tetrahymena</i> 'da telomerin uzama mekanizması	13
	<i>hTERT</i> polimorfizminin (rs2736100) genetik varyantının	28
Şekil 3.1	tespiti real-time PCR yöntemi ile allelik ayırımı.	
	<i>hTERT</i> polimorfizminin (rs2853676) genetik varyantının	
Şekil 3.2	tespiti real-time PCR yöntemi ile allelik ayırımı.	30

ÇİZELGELER DİZİNİ

	SAYFA NO	
Çizelge 3.1	Örneklerin deney ortamına hazırlanışı	26
Çizelge 3.2	Real-time PCR' da örnekler için optimizasyon programı	27
Çizelge 3.3	Rs2736100 örneklerinin genotipleri	28
Çizelge 3.4	Rs2853676 örneklerinin genotipleri	30
Çizelge 5.1	Mide kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri	32
Çizelge 5.2	Kolon kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri	34
Çizelge 5.3	Rektum kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri	35
Çizelge 5.4	Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin sigara alışkanlığı yönünden karşılaştırılması	37
Çizelge 5.5	Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin Alkol Hikâyesi yönünden karşılaştırılması	39
Çizelge 5.6	Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin ailede kanser hikâyesi yönünden karşılaştırılması	41
Çizelge 5.7.1	Mide, kolon, rektum kanserli hastaların ve kontrollerin <i>hTERT</i> polimorfizmi yönünden analizi (rs2853676)	42
Çizelge 5.7.2	Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin <i>hTERT</i> polimorfizmi yönünden analizi (rs2736100)	43
Çizelge 5.8	Mide kanserli hastaların ve kontrollerin <i>hTERT</i> (rs2853676, rs2736100) polimorfizmi yönünden analizi	44
Çizelge 5.9	Kolon kanserli hastaların ve kontrollerin <i>hTERT</i> (rs2853676, rs2736100) polimorfizmi yönünden analizi	46
Çizelge 5.10	Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin <i>hTERT</i> polimorfizmi yönünden analizi (rs2853676, rs2736100)	47
Çizelge 6.1	Dünya'da <i>hTERT</i> rs2736100 genotip sıklığı	58
Çizelge 6.2	Dünya'da <i>hTERT</i> rs2853676 genotip sıklığı	59

KISALTMALAR DİZİNİ

hTERT	İnsan Telomeraz Revers Transkriptaz
hTER	Telomeraz RNA alt birimi
SNP	Tek nükleotit polimorfizmi
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
kDa	Kilodalton
kb	Kilobaz
TRF1	Telomer Tamir Bağlayan Faktör 1
TFR2	Telomer Tamir Bağlayan Faktör 2
Rap1	Bastırıcı / Aktivatör Protein 1
TIN2	TRF-Interacting Nükleer Faktör 2
POT1	Koruyucu Telomerler 1
TPP	TINT/PTOP/PIP
bp	Baz çifti
T	Timin
G	Guanin
A	Adenin
CDK	Siklin Bağımlı Kinaz
Rb	Retinoblastom
KRK	Kolorektal Kanser
DM	Diyabetes Mellitus
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
HNPCK	Hereditör nonpolipöz kolorektal kanserler
APC	adenomatöz polipozis koli
MCC	Mutated in Colorectal Carcinoma
MMR	Tamir genleri
MgCl	Magnezyum Klorür
EDTA	Etilendiamintetra asetik asit

SDS	Sodyum dodesilsulfat
NaCl	Sodyum Klorür
TE	Tris/ EDTA
TEN	Tris/ EDTA/NaCl
nm	NanoMetre
ng	NanoGram
ml	Mililitre
μl	Mikrolitre
dk	Dakika
S	Saniye
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
SPSS	<u>S</u> tatistical <u>P</u> ackage for the <u>S</u> ocial <u>S</u> ciences programı
OR	Odd's oranı
CI	Güven aralığı
Ca	Kanser

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, bir grup hücrede normal bölünmeyi kontrol eden mekanizmaların çalışmamasının bir sonucu olarak ortaya çıkar (1). Çevresel ve genetik faktörler kanser gelişme riskini arttırmaktadır. Genetik faktörler tek başına tüm kanserlerin sadece % 5–10 gibi bir bölümünü açıklayabilmektedir. Kalan kısmı ise genetik olarak kazanılmış yatkınlık ile çevresel faktörün birlikteliği olarak ortaya çıkar (2-3). Türkiye’de kanserden ölümler, kalp–damar hastalıkları nedeni ölümlerden sonra ikinci sırayı almaktadır. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre sırası değişmekle beraber, kanser tüm dünyada ölüme yol açan ikinci ya da üçüncü hastalık grubudur (4-5). En sık görülen kanser türleri ise akciğer, prostat, mesane, kolorektal ve mide kanserleri olarak sıralanmaktadır. Kolorektal kanser, erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise meme kanserinden sonra en sık rastlanan kanser türüdür (6). Kolorektal kanserler hem kalıtsal (~%5), hem de sporadik (~%95) olarak ortaya çıkar. Kolorektal kanserlerin etiyolojisinde 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, kolorektal kanser kadınlarda, akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür (8).

Kromozomların en uç bölümünü oluşturan bölgeler telomer olarak adlandırılmaktadır. Telomerler, insanda 6 nükleotitten oluşan TTAGGG dizilerinin binlerce kopyasından meydana gelmektedir. DNA replikasyonu insanda yalnızca 5’-3’ yönünde yürüdüğünden, her bölünme sırasında belirli bir miktar telomer kısalması kaçınılmazdır. Diğer yandan normal hücre kültürlerinde belirli bir pasaj sayısından sonra bölünme durmakta ve hücreler replikatif yaşlılık evresine girmektedir. “Hayflick limiti” olarak da adlandırılan bu olgunun telomerlerdeki kısalma ile paralellik gösterdiği saptanmıştır(9,10). Telomeraz enzimi bu kısalmayı önlemektedir. Bu enzim katalitik bir protein (hTERT) ve kısa bir RNA molekülünden (hTER) oluşmaktadır(11). hTERT, RNA-bağımlı bir ters transkriptaz olup hTER’den DNA sentezlemekte ve bu şekilde telomerik kısalma önlenmektedir. Telomeraz yalnızca sürekli proliferasyon halinde olması gereken lenfosit, bazal keratinosit, intestinal kripta hücreleri gibi hücrelerde aktiftir. Normalde telomeraz aktivitesi olmayan hücrelerden gelişen tümörlerde ise

kontROLSÜZ çoğalmaya rağmen telomerik dizilerin kısalmadığı gözlenmektedir, bu tümörlerde telomeraz aktivitesi saptanmıştır (12).

hTERT geni tek kopya olarak 5p15.33'de lokalizedir. 16 ekzon ve 15 intron içeren yaklaşık 40 kb'lık bir gendir. Bu genin transkriptinin alternatif ayıklanması söz konusudur. Ancak yapılan çalışmalarda yalnızca tam uzunluktaki *hTERT*'in telomeraz aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda *hTERT* geninin insan tümörlerinde ve hücre serilerinde amplifiye olduğu gösterilmiştir. *hTERT*'in amplifikasyonunun telomeraz ekspresyonunun artışında rol oynadığı düşünülmektedir (13). *hTERT* amplifikasyonu dışında transkripsiyon seviyesinde *hTERT* ekspresyonunun artışının da telomeraz aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(14,15).

Bir toplumda sadece tekrarlayan sürdürülemez oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumu durumuna "polimorfizm" adı verilmektedir. Eğer toplumun %2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir fonksiyon üstlenmiştir ve genetik bir belirteç gibi görev yapmaktadır. Bir genin fonksiyonunu veya ekspresyonunu etkileyen tek nükleotit polimorfizmlerinin (SNP) belirlenmesi kanser gibi kompleks hastalıkların mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlar. Çeşitli kötü prognozlu maliniteler ile *hTERT* arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmaların sayısı son günlerde artmıştır(16-21). *hTERT* polimorfizmi (rs2736100 ve rs2853676) ile akciğer kanseri(16,17,22) ve glioma (21) arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir.

Bu araştırmada; bizim toplumumuzda *hTERT* polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu araştırmada; mide, kolon ve rektum kanseri tanısı konmuş hastalar grupları ile sağlıklı gruplar (yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzeyen) arasında *hTERT* geninin tek nükleotit polimorfizmi iki ayrı bölgede (rs2736100 ve rs2853676) araştırılması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Telomerin Tanımı

Belirli bir yaşam süresinin söz konusu olduğu canlılarda, yaşam süresinin kromozomlar üzerinde bulunan telomer bölgeleriyle ilişkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla açığa kavuşturulmuştur. Telomerler, her hücre bölünmesinde boyları biraz daha kısalan ve boyları "sınır" kabul edilen noktaya geldiği anda da hücre bölünmesinin durmasına neden olan yapılardır (23).

Telomerler, ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan özelleşmiş DNA tekrar dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir (24,25). Telomerler, kromozomların DNA ve protein içeren uç bölgeleridir. Diğer kromozomal DNA dizilerinden hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklıdırlar (26). Telomer yapısı incelenebilen organizmalarda, bu yapının temelde aynı olduğu fakat farklı tekrarlar içerdiği tespit edilmiştir. Örneğin; omurgalılarda TTAGGG, tek hücreli, silli bir organizma olan *Tetrahymena*'da TTGGGG'dir (27).

2.2 Telomerin Tarihçesi

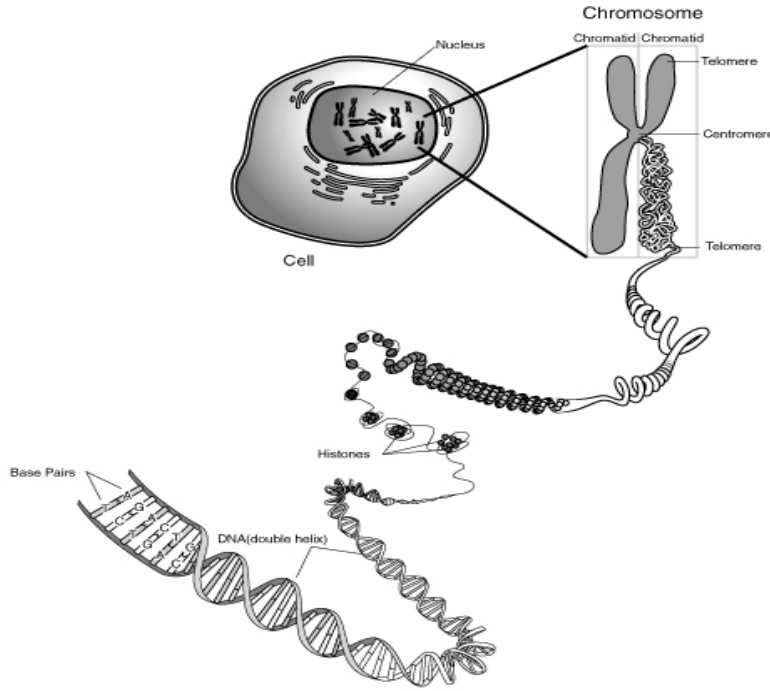
Telomer kavramı, 1930'lu yıllardan bu yana bilinmektedir. Bu yıllarda Hermann J. Müler *Drosophila melanogaster* ve Barbara Mc Clintock *Zea mays* kromozomları üzerinde çalışmışlardır. Müler, X radyasyonundan sonraki yapı değişiklikleri ve bu değişikliklerin görülme sıklığını incelemiştir. Çalışmalarının sonucunda, kromozomların uç bölgelerindeki delesyonların ve inversiyonların çok az görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmalar ilerledikçe kırık uçlu kromozomların daha kolay birleştiği ve normal kromozomların telomer yapılarının kararlı olduğu bulunmuştur. Bu yapıların, kırık uçlu kromozomların uçları ile ya da diğer telomerlerle birleşmediği görülmüştür. Bu bilgilerden sonra kromozomların bütünlüğünü sağlayan özel uç yapıların varlığı kabul edilmiştir (26,28).

2.3 Telomerin fonksiyonu

- Telomerler, replikasyon sırasında lineer kromozomal uç kısımların tamamlanmasında rol oynarlar.
- Kromozomların uç kısımlarını rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi anormal durumlara karşı korurlar.
- Kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlarlar.
- Kromozomların nükleus zarına tutunarak belirli bir pozisyonda kalmasını sağlarlar (29).

2.4 Telomerin yapısı

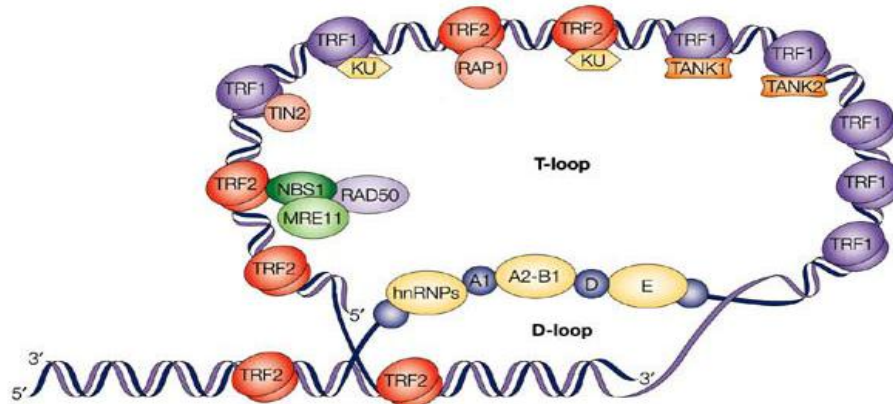
Telomerler, lineer kromozomların uçlarında bulunan ve kısa ardışık tekrarlar şeklinde organize olmuş DNA bölgeleridir. Ardışık tekrarların dizisi ve uzunluğu türe özgüdür ve insanda bu dizi (TTAGGG)_n olarak belirlenmiş olup uzunluğu yaklaşık 10-15 kb'dır (30). Şekil 2.1 'de insan telomer yapısı gösterilmektedir.



Şekil 2.1 İnsan telomer yapısı (31).

Telomerlerin yapısı; T-ilmek ve D-ilmekten oluşmaktadır (32). Telomer bağlayıcı proteinler kendi üzerine katlanarak telomerlerin T-ilmek yapısını oluşturur (33). D-ilmek yapısı ise; tek iplikli sarkan (overhanging) guanin zengini zincir (G-kuyruğu) çift iplikli telomerin içine girer ve bu yapı da telomer ipliklerinden birinin yerine geçerek ikinci bir ilmek yapısı oluştururlar (32).

Elektron mikroskop çalışmaları telomer loop (t-loop) veya kement şeklinde spesifik telomer yapısını göstermiştir. Her telomer en az 12 baz uzunluğunda guaninden zengin 3' tek zincir overhang ile sonlanır. Bu overhangin bir benzeri telomerik t-loop yapısını stabilize eden D-loop (displacement loop) yapısındaki DNA'da da bulunur. t-loop yapısı tam olarak birkaç telomer spesifik proteinle bir arada tutulur. t-loop'a komşu subtelomerik bölge heterokromatiktir, tekrarlar içerir ve sentromere kadar 10-500 kilobaza kadar uzayabilir (34).



Şekil 2.2. Telomerlerin T-ilmek ve D-ilmek yapıları (35).

2.5 Telomerik DNA Bağlayıcı Proteinler

Telomer DNA'sına spesifik altı tane protein olduğu ve bu proteinlerin tüm hücre siklusu boyunca gözlendiği öne sürülmüştür. Telomerin korunması, uzaması ve düzenlenmesinde önemli role sahip olan bu proteinler, telomer DNA'sı ile şelterin (veya Telozom) olarak isimlendirilen bir kompleks oluştururlar. Bu komplekse katılan telomer spesifik proteinler;

- TRF1 (Telomere Repeat Binding Factor 1)
- TFR2 (Telomere Repeat Binding Factor 2)
- Rap1 (Repressor/activator protein 1)

- TIN2 (TRF-Interacting Nuclear Factor 2)
- POT1 (Protection Of Telomeres 1)
- TPP (TINT/PTOP/PIP)(36)

2.5.1 TRF1 (Telomere Repeat Binding Factor 1)

Telomer bölgesinde belirlenen ilk proteinlerden biridir. Tüm hücre siklusu boyunca devamlı olarak eksprese edilir ve sadece telomerik TTAGGG tekrarlarına bağlanır. TRF homodimerleri sadece komşu telomer sekansına değil ayrıca iki farklı DNA molekülüne veya aynı telomerin uzak bölgelerine köprü oluşturabilir. Telomer DNA'sına dimer olarak bağlanır ve muhtemelen paralel telomer zincirlerinin dimerleri ile sinaptik çiftleşme ile üst düzey bir yapı oluşturur (37). Telomerlerdeki TRF1 miktarının telomer uzunluğundan sorumlu olduğu ve TRF1'in telomer uzunluğunun negatif bir düzenleyicisi olarak fonksiyon gördüğü düşünülmüştür (38).

2.5.2 TRF2 (Telomere Repeat Binding Factor 2)

Birçok yönüyle TRF1'e benzer. TRF2'de tüm hücre siklusu boyunca eksprese edilir ve spesifik olarak telomere bağlanır. Dimerleşme domainleri ve DNA bağlayıcı Myb-like motif gibi yapısal benzerlikleri paylaşırlar. Her proteinde farklı olan spesifik bağlanma bölgeleri nedeniyle heterodimer oluşturamazlar. TRF2, DNA'ya TRF'den dört kat daha zayıf bağlanır. Bunun nedeni, DNA'nın küçük oluşu ile ilişki sağlayacak olan aminoasitlerin farklı olmasıdır. TRF1 ve TRF2 arasındaki yapısal farklılıklar onların telomer üzerinde farklı fonksiyonları olduğunu düşündürür. TRF1 telomer uzunluk kontrolünde yer alırken, TRF2 telomer korunmasında rol oynar. TRF2, guaninden zengin zincir overhangi stabilize ederek telomer-telomer birleşmesini engeller. Ayrıca telomerin t-loop oluşturmasını kolaylaştırır. TRF2'de TRF1 gibi negatif telomer düzenleyicisi olarak etki eder (39, 40).

2.5.3 Rap1 (Repressor/activator protein 1)

Telomer uzunluğunun negatif bir düzenleyicisi olarak görev yapan telomer spesifik bir proteindir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yüksek ökaryotlarda, Myb-like domaindeki aminoasitlerin yükünde oluşan değişiklikler

Rap1 proteininin DNA'ya bağlanmasını bozar. Sonuç olarak, Rap1 TRF2 ile protein-protein etkileşime girerek telomer kompleksine bağlanır (41).

2.5.4 TIN2 (TRF-Interacting Nuclear Factor 2)

Diğer telomerik proteinlerin telomere bağlanabilmesi için yapı iskelesi fonksiyonu görebildiği düşünülmektedir. Ayrıca TIN2, in vitro şartlarda TRF1 ve TRF2'ye aynı anda bağlanabilir. TRF1 fonksiyonu için TIN2 gereklidir. Telomeraz bulunan hücrelerde TIN2'nin N-terminal dizisinin bulunmaması, telomer uzamasına neden olmuştur. TIN2'nin geçici inhibisyonunun telomerik TRF1 sinyalinin azalmasına yol açtığı ve TIN2'nin TRF1 kompleksinin ADP-ribozillenmesinin bir düzenleyicisi olduğu bulunmuştur. TIN2'nin diğer etkileşimini, POT1 ile TRF-TIN2-TRF2 kompleksini bağlayan TPP1 proteini ile yapar. Bu bağlanma, telomerik proteinleri bir arada tutmak için TIN2'e merkezi bir rol sağlar. TIN2 veya TRF1'nin telomerden uzaklaşması TRF2 ve Rap1 kaybına neden olur (42, 43, 44).

2.5.5 POT1 (Protection Of Telomeres 1)

Özellikle telomerin tek zincirli overhangin ucuna bağlanır. POT1'in kromozom ucunu kapatan bir protein olduğu düşünülür. Telomerin G-zincir overhangin kaybı POT1'in bağlanmasında azalmaya neden olur (45). POT1'in fonksiyonun, telomerin korunması ve uzamasının kontrolü olduğu sanılmaktadır. POT1'in aşırı ekspresyonu, telomeraz tarafından telomerin hızla uzatılmasına neden olurken, onun kaybı telomer instabilitesi ve telomer uçlarının birleşmesine neden olur (46). POT1'in, telomerin açık ve kapalı yapıları arasında bir anahtar görevi yaptığı belirlenmiştir. POT1'in telomer DNA hasarına cevabın baskılanmasında rol aldığı kabul edilir ve POT1 eksikliği, DNA hasarına cevabı ve yanlış homolog rekombinasyonu başlatır (47).

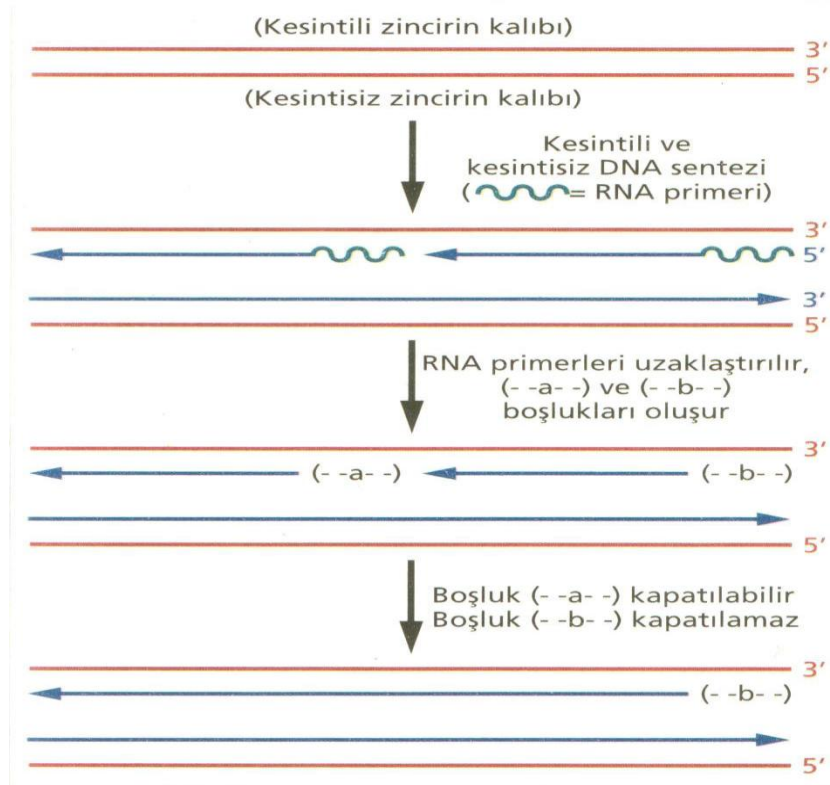
2.5.6 TPP1 (PIP1/PTOP/TINT1)

Farklı araştırmacılar tarafından bulunan ve farklı isimler verilen POT1 etkileşim proteini POT1'i, TIN2/TRF1 kompleksine bağlayarak, tüm 6 proteini bir arada tutmaya yardımcı olan bağlantıdır. TPP1 yapısı; POT1'e bağlanan merkezi bölge ve TIN2 bağlanması için C-ucu olmak üzere iki protein-protein etkileşim bölgesi içerir. TPP1 telomer uzunluğunun negatif düzenleyicisi olarak etki eder (42, 46).

2.6 Doğrusal Kromozom Uçlarının Replikasyon Sorunu

Bilindiği üzere prokaryot ve ökaryotik DNA sentezi arasında bir takım farklar vardır. Bunların bir tanesi de kromozomların yapısı ile ilgilidir. Bakteri ve fajların çoğunda bulunan kapalı halkasal kromozomların aksine ökaryotlardaki kromozomlar doğrusaldır. Replikasyon esnasında kromozomun telomerik bölgesinin bir parçası olan doğrusal kromozom uçlarında özel bir sorunla karşılaşılır. Kesintisiz zincirdeki sentez normal olarak kromozom ucuna kadar devam ederken, kesintili zincirde, RNA primeri uzaklaştığında sorun ortaya çıkar. Normal olarak, kesintili sentez sırasında oluşan 3'-OH grubuna nükleotit ilavesi yapılarak yeni oluşan boşluklar doldurulmalıdır. Ancak burası kromozom ucu olduğu için, 3'-OH grubunu sağlayacak kalıp zincir yoktur (Şekil 2.3.).

Dolayısı ile her sentezin sonunda kromozom, teorik olarak, RNA primerinin boyu kadar kısalacaktır. Bu önemli problemi çözmek için, hücreler evrim sürecinin erken döneminde moleküler bir çözüm geliştirmişlerdir. Telomeraz olarak adlandırılan eşsiz bir enzimin bulunması, daha karmaşık yapıdaki organizmaların bu problemi nasıl çözdüğünü anlamamızı sağlamıştır (48).



Şekil 2.3. Doğrusal kromozom uçlarındaki replikasyon sorunu (49).

2.7 Telomeraz

Telomeraz, ökaryotik kromozomların telomerlerine, telomerik tekrarların eklenmesini katalizleyen ribonükleoprotein yapıda bir reverstranskriptaz ve büyük bir enzim kompleksidir (48,50).

Telomer sentezindeki aktiviteyi bulan ilk kişi, özel mısır dokularında çalışan Barbara McClintock'dur. Hemen hemen 40 yıl sonra Elizabeth Bluckburn ve Joe Gall *Tetrahymena thermofila*'da ilk telomer DNA'sını klonlamış ve telomerin, tekrarlanan zengin bir G bölgesinden, (TTGGGG) oluştuğu bulunmuştur. Bluckburn laboratuvarında yeni telomer DNA'sı ekleyebilen enzimatik aktiviteyi araştırmaya başlamış ve nihayetinde 1985'de telomer terminal transferaz veya telomeraz, Greider ve Bluckburn tarafından keşfedilmiştir (48).

İnsanda telomeraz aktivitesine ilk kez servikal kanser hücre hattı olan HeLa'da rastlanmıştır. Bunun dışında fetal, yeni doğmuş ve yetişkin testis ve ovaryumlarında rastlanmıştır. Fakat yaşlıların spermatazoa ve testislerinde bulunmamıştır. İnsanın fetal dokularında, yeni doğanların periferal kan hücrelerinde yüksek oranda telomeraz aktivitesi görülür. Yetişkinlerde, tek çekirdekli periferal kan hücrelerindeki telomeraz aktivitesi tümör hücrelerine göre, aynı zamanda yaşlı bireylerdeki de çocuklardakine göre daha düşüktür. Özellikle 19 yaşından sonra telomeraz aktivitesi düşmektedir. Yeni doğanların lökositlerindeki telomeraz aktivitesine bağlı olarak bulunan telomerler, yetişkinlerinkine oranla daha uzundur. Telomeraz aktivitesi, birçok insan somatik dokusunda görülmez. Genellikle yüksek replikatif kapasitesi olan dokularda ve birçok insan kanser türünde görülür.

Telomerlerin korunması için telomeraz aktivitesine gereksinim vardır. Çünkü DNA polimerazlar, düz DNA uçlarını tam olarak replike edemezler. Yüksek oranda yeniden çoğalma potansiyeline sahip kendi kendini yenileyebilen bazı dokular hariç normal somatik hücrelerde telomeraz aktivitesi genellikle baskılanmıştır. Bu yüzden telomer uzunluğunun sabit kalması ile kanser hücrelerinin ilerlemesi veya büyümesinin devam etmesi için telomeraz aktivitesi çok önemlidir (51).

2.7.1 Telomeraz alt birimleri

- **Telomeraz RNA alt birimi (hTER):**

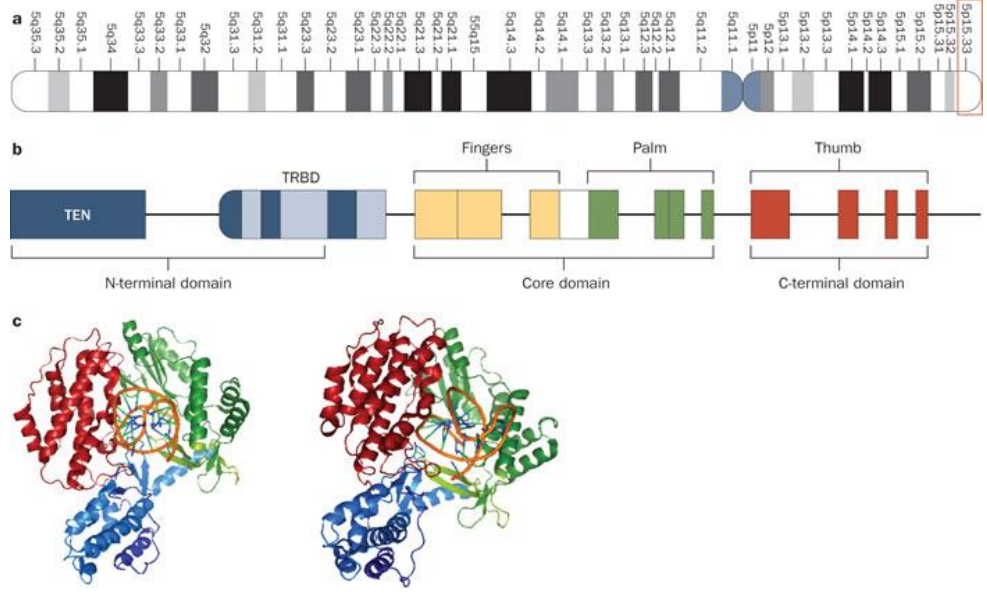
İnsanlarda hTER, RNA polimeraz II tarafından transkripsiyona uğratılmakta ve 451 nükleotidden oluşmaktadır. 5' ucuna yakın olan 46-56. nükleotidler arasındaki bölge (5'-CUAACCCUAAC-3'), telomer DNA'sına tutunma ve revers transkripsiyon için kalıp olarak kullanılmaktadır. hTER ekspresyonu, kanser hücrelerine göre daha düşük olmakla birlikte tüm somatik hücrelerde mevcuttur ve telomeraz ekspresyonu olmayan hücrelerde hTER'nin rolü kesin olarak bilinmemektedir. hTER, geni 3q26 kromozomu üzerinde tek kopya olarak bulunmaktadır (52,53).

- **Telomerazın katalitik alt birimi (hTERT):**

hTERT, 127 kDa'luk büyük bir proteindir. İnsan hTERT geni 16 ekson ve 15 intron içermekte olup, yaklaşık 40 kb'dır. İnsan diploid hücrelerinde hTERT geni tek kopya olarak 5p15.33'te bulunmaktadır (54).

Telomeraz enziminin protein kısmını oluşturan hTERT'in yapısı ile ilgili olarak ileri sürülen modelde; hTERT, yarı açık sağ ele benzetilmektedir. Dolayısıyla protein, başparmak-avuç içi-diğer parmaklar kısımlarından oluşur. Enzim kompleksinin taşıdığı RNA'nın avuç içi kısmında yer alan 1,5 telomerik tekrara tamamlayıcı olan kısmı DNA'nın G3' ucunun uzamasında görev alırken RNA'nın geri kalan kısımlarının görevi tam olarak bilinmemektedir (55)

Telomerler genomik stabilite ve genin bütünlüğünün sürdürülmesinde kritik öneme sahiptirler. Telomer ilişkili yolak genlerindeki genetik varyantlar telomer uzunluğunu değiştirebilir ve kromozomal stabiliteye etki edebilirler. Bunu da gen ekspresyonuna etki ederek proteinlerinin yapılanmasını değiştirerek yaparlar (57). *hTERT* geni telomeraz enzimini kodlar. Telomeraz enzimi telomer DNA uzunluğunun korunmasında, kromozomal stabilitenin ve hücre bölünmesi sırasında hücre ölümünün engellenmesinde çok önemlidir (58).

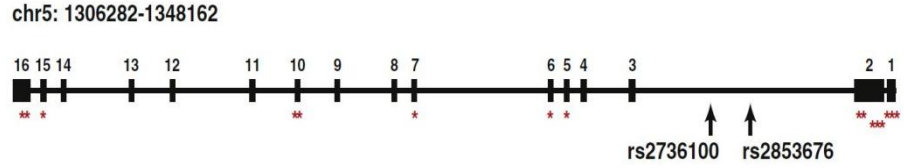


Şekil 2.4. *hTERT* geninin konumu ve yapısı. (TEN: telomerase essential N-terminal domain, TERT: telomerase reverse transcriptase, TRBD: telomerase RNA-binding domain) (56).

Toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitlilik tipi ya da gen seçenekleri polimorfizm olarak tanımlanır. İnsan genomunda en çok bulunan genetik çeşitlilik tipi, tek nükleotit polimorfizmleridir (SNP). Genomda binlerce aday polimorfik genin bulunması ve genomunda bu farklılıkları taşıyan kişilerin kanser gelişimine olan duyarlılıklarını etkileyebilecek olması pek çok araştırmacıyı bu çalışma alanına sürüklemektedir.

hTERT geni kromozomun 5p15.33 bölgesinde bulunur ve rs2736100 (SNP)'de *hTERT*'in ikinci intronunda lokalizedir (59). 131bp (baz çifti) uzunluğundaki bu bölgedeki timin(T) bazının guanine(G) dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi oluşur. rs2736100 polimorfizminin tümör gelişiminde çok güçlü ve belirgin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu lokusun birçok kanser türüyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Mesane, prostat, serviks, pankreas, meme, ovaryum, testis, beyin, deri kanserlerinde ilişkili olduğu ve birçok kanserin etiolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Diğer bir SNP olan rs2853676 bölgesi de *hTERT*'in intron bölgesinde bulunmaktadır. 137bp uzunluğundaki bu bölgedeki guanin (G) bazının adenin(A) bazına dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi oluşur.

RS2853676 polimorfizminin tümör gelişiminde belirgin bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Bu lokusun birçok kanser türüyle ilişkili olup olmadığı son zamanlarda yapılan çalışmalarla araştırılmaktadır(60-65). Biz de bu çalışmada Türk popülasyonunda daha önce çalışılmamış *hTERT* geninde iki ayrı tek nükleotit polimorfizmini (rs2736100 ve rs2853676) ile kanser arasındaki ilişkiyi araştırdık.

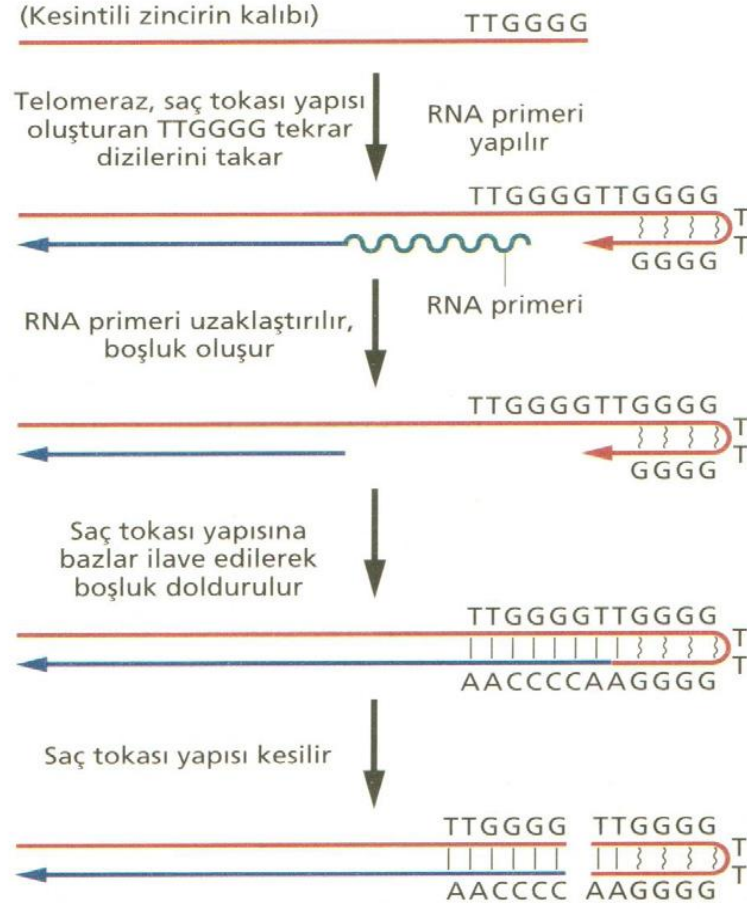


Şekil 2.5. *hTERT* genindeki mutasyonların ve SNP'lerin lokasyonları

2.8 Telomerin Uzaması

Bir çeşit revers transkriptaz olan telomeraz enzimi yapısında bulunan RNA'sını kalıp olarak kullanarak telomerleri uzatır. Telomerazın bu uzatma mekanizması ilk olarak Carol Greider ve Elizabeth Bluckburn tarafından *Tetrahymena*'da araştırılmıştır. *Tetrahymena* telomerazı kendi telomerik tekrarlarının tamamlayıcısı olan ve 3' AACCCCAAC 5' şeklinde uzanan tekrarlardan oluşmuş 159 nükleotid uzunluğunda bir RNA'ya sahiptir. Telomeraz bu RNA'nın avuç içi kısmında yer alan, 1.5 telomer tekrarına (9 baz uzunlukta) karşılık gelen kısmını, kalıp olarak kullanarak DNA'nın 3' çıkıntısını uzatır. Bunun için önce, telomeraz DNA'daki 3' çıkıntıda kendisine uygun yere bağlanır, bu noktadan itibaren 3' ucu kendi RNA'sına uyumlu olarak uzatır ve oradan ayrılır. İlave edilen diziler saç tokası gibi kıvrılır ve karşı karşıya gelen guanozinler arasında alışılmadık bir şekilde hidrojen bağları kurularak yapının dayanıklılığı sağlanır. Artık burada, RNA primeri uzaklaştırıldığında, DNA polimeraz I'in boşluğu doldurması için substrat olarak iş görecektir olan serbest 3' OH ucu oluşturulmuş bulunmaktadır. Normal DNA replikasyonunda olduğu gibi önce bir primazın bu kısma bir primer eklemesi daha sonra da DNA polimerazın primer ile 5' uç arasında kalan boşluğu doldurmasıyla kapatılır. Bundan sonra saç tokası yapısı kırılır ve atılır. Son olarak

5' uçtaki primer bu kısımdan bir 5'→3' ekzonükleaz ile uzaklaştırılarak DNA kaybı engellenmiş olur (55,48).



Şekil 2.6. *Tetrahymena*'da telomerin uzama mekanizması (49).

2.9 Telomerler ve Yaşlanma

Normal dokulardaki telomerin uzatılmasından sorumlu sistemler bölünme sırasında etkinliklerini sürdürmezler. Bu nedenle telomerler hücre bölünmesi sırasında kısalırlar. Telomer uzunluğu hücrelerin replikatif yaşama süresini belirler. Telomerler kritik uzunluğa kadar kısaldıklarında yaşlanma programı aktive olur. Bundan sonra hücre bölünmesi durur. Fakat yaşamaya ve fonksiyon görmeye devam ederler. Eşey hücrelerinde telomerlerin bakımı aktif olarak yapılmaktadır. Bunun sebebi, bir sonraki nesle kromozom transferi yapılma zorunluluğudur. Bu durum telomer replikasyonunda görevli olan telomeraz enzimi aktivitesi ile gerçekleşmektedir (66).

İnsan hücrelerinde yaşlanma ve ölüm iki evrede gerçekleşir: M1 evresi; “Mortalite 1 Evresi” olarak adlandırılır. Bu evrede telomerlerin kısalması ile kromozomlar kritik boya ulaşırlar. Kritik nokta Hayflick ve Moorhead tarafından “Hayflick Limiti (Proliferasyon Limiti)” olarak adlandırılmıştır. Bu olay hücre döngüsünü durdurur ve yaşlılık programını başlatır (9).

M1 Evresi: Bu evrede telomeraz enzimi inaktif fakat telomer boyu bölünmeye yetecek uzunlukta olduğundan, somatik hücreler bölünmesini hayflick sınırına kadar sürdürürler. Hayflick sınırı ortalama olarak 50-100 bölünme olarak belirlendiğinden, hücre 50-100 bölünme sonrasında M1 safhasına giriyor denebilir. Bu evrede siklin bağımlı kinaz (CDK) oluşumu engellenir ve hücrenin G0 ya da G1’den S fazına geçişi durdurulur. Böylece hücre bölünemez ve yaşlanır.

M2 Evresi: Bu evre, M1 evresini aşan hücrelere aittir. Bir hücrenin M1 evresini aşarak M2 evresine geçebilmesi için, M1 evresinde bekleyen hücrenin, p53 ve Rb (retinoblastom) benzeri proteinlerinin işlev görmemesi gerekir. Böylece bu proteinler, G1 evresinde görev yapamayacağından hücre döngüsü, G2’den S fazına atlar ve hücre bölünmesi devam eder. Fakat böyle bir durumdaki soma hücrelerinde, telomeraz enzim aktivitesi yok denecek kadar azaldığından, telomer boyu giderek kısalır. Telomer boyu aşırı kısalan hücreler M2 noktasında ölür

Eğer M2 noktasında hücrenin telomer boyu stabil bir halde kalırsa, hücre M2 noktasını aşarak ölümsüzleşir ve bölünmeye devam eder. Bu olay, telomeraz enziminin regülasyonu ya da yeniden aktifleşmesi sonucu ortaya çıkar. Kanser hücreleri, M2 evresini aşabilen bu tip hücrelerdir (67).

Telomer kısalması primer insan hücrelerinde replikatif yaşlanmaya öncülük eder. Kontrol noktalarında p53 ve Rb proteinlerine bağlıdır. p53/Rb inhibisyonu, hücreye bölünmesi için izin verir fakat daha sonra hücre “ telomer krizine” girer. Bu periyotta kromozomların yapısı bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir. p53 kaybı nedeni ile hücre büyüklüğü kontrol edilemez. Telomer fonksiyonu aksar ve hücre mikro düzeyde bir kaosa sürüklenir. Bu aşamada hücrede meydana gelebilecek ikinci bir genetik değişiklik, hücreyi ya ölüme götürür ya da hücrel bir değişime yol açar. Genetik kaos, insanda bir çok kanser çeşidinin gelişimindeki en önemli adımdır. Telomer krizi, replikatif yaşlanmayı başlatır. Telomeraz ekspresyonu ile replikatif yaşlanma ya da telomer krizi atlatılır ve ölümsüzlük gerçekleşir (28).

2.10. Kolorektal kanserler

Sindirim sisteminin bir bölümünü oluşturan kalın bağırsak, kolon ve rektum olarak adlandırılan iki kısımdan oluşur. Bu bölgelerden kolon olarak adlandırılan kısmı, kalın bağırsağın büyük bir bölümüne denk gelirken, rektum kısmı ise anüsten önceki yaklaşık 10 cm'lik kısımdır. Genel olarak kalın bağırsakta oluşan kanserler kolorektal kanser (KRK) olarak isimlendirilmektedir (68).

Tüm dünyada kanser en önemli ölüm nedeni olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %30'u önlenmektedir. Tüm dünyada kanser ölümlerinin artmaya devam edeceği ve 2030 yılında 12 milyon ölümün kanser nedeniyle olacağı tahmin edilmektedir. En sık görülen kanser türleri kadında ve erkekte farklılık göstermektedir (69). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KRK her iki cinsiyette en sık görülen üçüncü kanser türüdür (70).

2.10.1. İnsidans ve cinsiyet dağılımı

Dünya'da KRK'e bağlı ölümler erkeklerde akciğer ve prostat kanseri, kadınlarda akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (71). Her yıl bir milyona yakın kişi KRK'ye yakalanmakta ve beş yüz bin civarında kişi KRK nedeniyle ölmektedir (72).

Ülkemizde ise en sık görülen 10 kanser sıralamasında 7.24/100.000 insidans ile 7. sırada olup, yılda yaklaşık 5000 yeni vaka görülmekte ve yaklaşık 3200 KRK'e bağlı ölüm gerçekleşmektedir (73). Ülkemizde bu alanda yeterli istatistiksel çalışmalar bulunmamakla birlikte, Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (74). Yaşla beraber her iki cinsiyette de görülme sıklığı artmaktadır ve özellikle 75 yaş üzerinde her iki cinsiyette en sık görülen kanserdir (75).

2.10.2 Risk faktörleri ve hastalık etiyolojisi

KRK'ler gelişmiş ülkelerde çok daha fazla sıklıkta görülürken Asya ve Afrika da bu oran daha azdır. Özellikle yüksek ısıda pişirilen kırmızı et (heterosiklik aminler), şeker ve yağ (kolesterol) oranından yüksek kalorili besinlerin, lifsel

içerikten yoksun beslenme alışkanlığının, karsinojenlerle temasın, sigara ve/veya alkol kullanımının, iyonize radyasyonun, katkı maddeleri ve oksijen radikallerinin tümör oluşumunda önemli rolleri vardır. Buna karşın taze sebzelerin, bol ve kaba lifli gıdaların, A, C, E vitaminlerinin, beta karoten ve selenyum gibi antioksidanların, kalsiyum ve balık yağının dışkıda mutajenlerin üretimini azaltarak kolon adenomu ve kanserlerinin oluşmasını önlediği belirtilmektedir (76,77).

Hastalığın etiolojisinde; erkek cinsiyet, ileri yaş, adenomlar, genetik faktörler ve aile hikayesi (familial adenomatoz polipozis ve diğer otozomal dominant gastrointestinal polipozis sendromları), obezite, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları, kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sigara ve/veya alkol kullanımı radyasyon, diyabetes mellitus (DM) gibi bazı kronik hastalıkların varlığı rol oynamaktadır.(72, 76-84)

KRK'de cinsiyet dağılımındaki farkların dikkat çektiği ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmesine rağmen günümüzde yapılan araştırmalar ışığında bu kanserin görülme oranının yaşla beraber arttığı, kolon kanserinin her iki cinsiyette aynı sıklıkta görüldüğü ancak rektum kanserlerin erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazla sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (85,86).

Birçok çevresel kökenli hastalıkta olduğu gibi KRK gelişiminde de yaşam tarzı, maruziyet hikayesi önem taşımaktadır. Kolorektal karsinom patogenezinde dengesiz beslenmeye bağlı koruyucu maddelerin eksikliği ve karsinojenik etkenlerin, kolon mukoza epitel hücrelerinde rejenerasyon direncinin ve mukus kalitesinin kaybına neden olduğu ve bunun genetik ve somatik mutasyonlarla kalıcı hale gelmesi sonucunda karsinojenezis başladığı bildirilmiştir (87). KRK'in moleküler ve biyolojik özellikleri hakkındaki bilgilerin hızla artması, genetik yatkınlık ve çevresel etkiler arasındaki etkileşimin aydınlatılması hastalığın patogenezinine ışık tutmaktadır (88,89). Genetik faktörler hakkında yapılan çalışmalar, KRK oluşumunda %35 oranında kalıtsal faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (90).

Ailede KRK bulunması bir risk faktörüdür. Birinci derece bir akrabada KRK bulunmasıyla kanser gelişme riski 1,7 oranında artarken, aile bireyleri arasında ikiden fazla kişide KRK bulunduğunda bu risk 2,7 kat artmaktadır. Ayrıca, 45 yaş altı akrabalarda KRK öyküsünün bulunması kanser gelişme oranını 5,3 kat artırmaktadır (91,92). Benzer şekilde KRK'li hastaların birinci derece

yakınlarında premalign ya da KRK ihtimali artmıştır (93,94). KRK gelişme riski familial adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter non polipozis KRK (HNPCC)'de yüksektir (95). HNPCC'de KRK'li hastanın en az üç akrabasında KRK vardır ve bu hastaların en az biri 50 yaşın altında olup en az biri birinci derece akrabadır ve bu durum en az iki nesil boyunca devam etmektedir (Amsterdam Kriterleri) (96). HNPCC'nin FAP'tan farkı polipler yoktur ya da çok azdır. Ayrıca, %20 senkron, %35 metakron tümör vardır.

Obezite ve toplam kalori alımı KRK gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (97,98). Kırmızı et tüketimi KRK ile ilişkili olup (99, 100, 101) önemli derecede etkisi olan bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek protein alımının karsinogenezi artırabildiği bildirilmesine rağmen bu konuyla ilgili kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Kırmızı etin yağlı elemanları tümör büyümesini artırabilmektedir çünkü yağlar lüminal bakteriler tarafından anormal kolon epiteli proliferasyonuna neden olabilen karsinojenlere metabolize edilebilmektedir (100,102). Genel olarak sebze ve meyve tüketiminin KRK 'e karşı koruyucu etkisi olduğu ifade edilmektedir (99,100). Daha çok çiğ, yeşil ve turpgiller türündeki sebzeler tüketildiğinde bu durum gözlemlenmiştir. Kalsiyumun da koruyucu etkisi olduğu söylenmektedir (100).

10-20 yıllık inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan kişiler için KRK insidansı yıllık % 0,5 civarındadır. Daha yakın zamanlar için ise bu oran % 1'dir. Çoğu kaynağa göre ise ülseratif kolitle primer sklerozan kolanjitin eş zamanlı oluşu bu riski artırmaktadır (103). Bazı kaynaklar da psödopolipleri, özellikle de büyük ve karmaşık olanların bulunuşunu KRK için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirir (104). Ayrıca hastalık aktifliği ile displazi ve kanser riski arasında da bir ilişki vardır (105).

DM'nin (Diabetes Mellitus) KRK gelişme riskini artırdığını gösteren birçok kanıt bulunmaktadır (106). Toplam 2.593.935 vaka içeren 15 çalışmadan (altı vaka-kontrol, dokuz kohort çalışması) oluşan bir meta-analizde KRK riskinin diabeti olmayanlara göre diabetiklerde, yaklaşık olarak % 30 olduğu görülmüştür (107).

Kolon, sigara ve alkol için hedef bir primer doku olmamakla beraber son yıllarda sigara içimi ile adenomatöz polip ve KRK arasında yakın bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda vurgulanmaktadır (108). Alkol alanlarda ise KRK riskinin 2-3

kat arttığı bildirilmektedir (109). Diğer taraftan bazı NSAI ilaçlar ve aspirin ile kolon kanseri sıklığının azaltılmasına yönelik kemopreventif çalışmalar giderek artmakta ve ümit verici sonuçlar alınmaktadır (110-112).

2.10.3 KRK'in genetik mekanizması

KRK, genetik mekanizması en iyi açıklanmış kanser türlerinin başında gelmektedir (113,114). Genetik açıdan KRK'in oldukça ayrıntılı araştırılabilmiş olmasının temel nedenlerinden biri, KRK'in sık rastlanan bir kanser türü oluşudur; ancak bundan çok daha önemli olan nokta, KRK'lerin çok büyük bir çoğunluğunun öngörülebilir ve gözle izlenebilen bir morfolojik seyir göstermesidir. Her ne kadar başka mekanizmalar söz konusu olsa da, KRK'lerin %90-95'inin bir kolorektal adenomdan kaynaklanarak belirli aşamalardan geçtiği ve nihayet invaziv kanser aşamasına geldiği net olarak ortaya koyulmuştur (113).

Dokuları oluşturan hücrelerin arasında birçok 'sinyal iletim mekanizması' mevcuttur. Bu mekanizmalar sayesinde dokular değişen koşullara ayak uydurabilir ve sağ kalabilirler. Ayrıca hasar durumunda onarım mekanizmalarını harekete geçirebilirler. Yine bu mekanizmalar sayesinde, ömrünü tamamlayan hücreler ölürken yerlerini yeni hücreler alır. Yaşlı hücrelerin ölümünü ve yeni hücrelerin oluşumunu kontrol eden mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve her geçen gün bu konuda yeni veriler ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalardaki bazı kusurlar, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına yani tümör gelişimine yol açarlar.

Tümör gelişiminden sorumlu olan faktörler, hücre çoğalmasını körükleyen genler (proto-onkogenler), çoğalmayı baskılayan genler (tümör baskılayıcı genler), gen replikasyon hatalarını saptayıp onaran genler (mismatch repair genler), telomeraz genlerinin aktivite kusurları ve direkt olarak genetik materyaldeki bozukluğa bağlı olmasa da hatalı gen ekspresyonuna yol açan epigenetik değişikliklerdir.

Kolorektal karsinomlar, gelişim mekanizmaları yönünden en iyi incelenmiş tümör türlerindedir. Yapılan çalışmalar art arda gelen çok sayıda mutasyonun, sonuçta kanseri oluşturduğunu ortaya koymuştur. Vurgulanması gereken husus, KRK gelişiminde tek bir moleküler yol olmadığıdır. Ayrıca her bir yolda, çok aşamalı ve çok faktörlü bir mekanizmayı içermektedir. Aşamaların belirli bir sırayı takip etmeleri de tümör gelişimi için gereklidir (114-116).

2.11 Mide kanserleri

Özefagus ile duodenum arasında bulunan ve sindirim borusunun en geniş kısmını oluşturan mide, karın boşluğunun sol üst tarafında yerleşmiş J şeklinde bir organdır (117). Mide kanseri tüm dünyada değişik sıklıklarda görülen agresif tavrılı ve kötü prognozlu yaygın bir hastalıktır. Japonya, Kolombiya, Kostarika ve Macaristan'da oldukça sık görülmesine rağmen birçok ülkede hem görülme sıklığında hem de mortalitede belirgin bir azalma mevcuttur. Buna rağmen Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kanser ölümlerinin %3'ünden sorumlu olan bu tümör halen ölümcül kanserler arasında da başta gelenlerden birisidir. Bunun nedeni 5 yıllık hayatta kalım oranının %10'dan düşük olmasıdır. İleri evrede tanı konduğunda iyileşme ihtimali çok az olan bir kanserdir (118-120).

2.11.1 Mide kanserlerinde İnsidans ve cinsiyet dağılımı

Mide kanseri Avrupa'da kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı açısından 5. sırada yer almaktadır (121). Erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserinden sonra, kadınlarda ise meme, kolorektal, akciğer ve endometrium kanserlerinden sonra gelmektedir. Avrupa'da her yıl 192 bin yeni olgu beklenmektedir. Bu sayı tüm kanserler içinde yaklaşık %23'lük bir oranı temsil etmektedir. ABD'de ise görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde 14. sırada yer alırken (122) Japonya'da kansere bağlı ölümlerde mide kanseri erkekler için birinci kadınlar için ise ikinci sırada yer almaktadır (123). 1990'lara kadar mide kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer alırken son yıllarda bu oran giderek azalmıştır. Avrupa ve Rusya'da hastalığın görülme sıklığında ki azalma %50'lere varmaktadır (124). Ülkemizde ise erkeklerde her yıl 100 binde 9.6, kadınlarda ise 5.7 olgunun mide kanseri olması beklenmektedir. Bu anlamda her yıl 130 bin civarın da yeni olgunun görülmesi beklenmektedir. Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde ülkemizde erkeklerde birinci, kadınlarda ise ikinci sırada yer almaktadır (125).

2.11.2 Mide kanserlerinde risk faktörleri ve hastalık etiyojisi

Mide kanseri için yüksek riskli bölgelerden düşük risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının belirgin biçimde azaldığı saptanmıştır. Buda genç yaşlardan itibaren etiyojistik faktörlere maruz

kalmanın kanser oluşma riskini arttırdığını göstermektedir. Bu etiyolojik faktörlerin ne olduğu bilinmemekle birlikte beslenme alışkanlığının önemi üzerinde durulmuştur (126,127). Hastalığın etiyolojisinde birçok gıda maddesi sorumlu tutulmuştur. Özellikle süt, hayvansal protein ve vitaminlerden fakir, nişastadan zengin düşük kaliteli diyetler hastalık gelişiminden rolleri olduğu düşünülmüştür. Tütsülenmiş etler hastalık etiyolojisinde rol oynayabilecek benzopren gibi polisiklik hidrokarbonlar içermektedir. Nitrozaminlerinde mide mukozası için karsinogenik olduğu gösterilmiştir. Atrofik gastrit ve buna eşlik eden akloridi nitrozamin oluşumuna predispozisyon sağlar (128). Çalışmalarda karbonhidrat, turşular, tuzlanmış et ve balık mide kanseri riskini arttırdığı, öte yandan süt, taze sebzeler, vitamin C tüketiminin artışının da riski azalttığı gösterilmiştir (126). Bazı araştırmalar iyonize radyasyonun mide kanseri riskini 2-4 kat arttırdığını vurgulamıştır. Mide kanseri ve sigara arasındaki bağlantı çok belirgin değildir. Mide kanserine yakalanma riskinin alkol içenlerde, içmeyenlere göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Pernisiyoz anemi gibi hastalıklar ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu gelişen hipoklorhidri ile mide içi anaerobik bakteriler aşırı çoğalmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu nitratları nitritlere çevirerek mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonlarında artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde displazi ve karsinom olasılığını artırmaktadır (129). Mikroaerofilik bir bakteri olan *Helicobacter pylori* mide kanseri oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Bununla alakalı olarak, yüksek oranda mide kanseri görülen bölgelerde ve Birleşik Devletler'de mide kanserli hastalar arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sıklığının arttığı, distal kanserli olgularda sıkken proksimal kanserli hastalarda daha az görüldüğü saptanmıştır (130).

2.11.3 Mide kanserlerinin genetik mekanizması

Mide kanserinin oluşumu ve progresyonundan sorumlu genetik ve epigenetik değişiklikler arasında onkogenler, tümör süpresör genler, hücre siklusu düzenleyicileri, hücre adezyon molekülleri, DNA tamir genleri ve genetik instabilitedeki değişiklikler sayılabilir. Mide kanserinin iki farklı major genetik yolu DNA metilasyonu tarafından meydana gelen p16, hMLH1, Cadherin-1, RAR B2, PS2 ve RUNX3 gibi değişik genlerin inaktivasyonu ile ilgilidir. p16 ve

hMLH1 promotörlerinin hipermetilasyonu intestinal tiple daha çoğunlukla ilişkili iken, diffüz tip mide kanserinde CDH-1 ve RAR B2 promotörlerinin hipermetilasyonu ile uygunluğu tespit edilmiştir. Promotör metilasyonu tarafından RUNX3 kaybı ve PS2 ekspresyon kaybı her iki tip mide kanserinde yaygındır. (131).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

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

3.2. Kimyasal Maddeler

- Proteinaz K (Vivantis,100mg)
- Triton x 100 (Applichem)
- Magnezyum Klorür, 6 sulu (Carlo Erba)
- Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA,Sigma)
- Tris-base (Vivantis)
- Sükroz (Merck)
- % 96'lık saf etil alkol (Riedel-de Haen)
- Sodyum Dodesil Sülfat (SDS, Merck)
- Sodyum Klorür (Merck)

3.3. Genel Çözeltiler ve Tamponlar

➤ Lizis Tamponu (pH 7,5)

- 10 mM Tris-base
- 320 mM sükroz
- % 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 alışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahisi Anabilim Dalı'nda mide, kolon ve rektum kanserleri tanısı alan 215 (mide: 74, kolon: 76 ve rektum: 65) hasta üzerinde yapıldı. Daha önce herhangi bir kanser hikâyesi olmayan yeni tanı konulmuş hastalar çalışmaya alındı. Hastalar arasında cinsiyet, yaş ve kanserin histopatolojik tipi ile derecesi yönünden bir kısıtlama yapılmadı. Mide, kolon ve rektum kanserleri tanısı histolojik olarak doğrulandıktan sonra hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların bilgileri, karşılıklı konuşularak soru-cevap şeklinde soru formuna dolduruldu. (Günlük bir paket sigara içen bireyler ile günlük bir kadeh alkol alan bireyler içiyor kabul edildi) alışma başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi insan araştırmaları etik komitesi tarafından onaylandı (Ek 1).

3.4.2. Kontroller

Hasta grubu oluşturulduktan sonra kontrol grubu, hastaların yaş, cinsiyet dağılımlarına benzer olacak şekilde, Cumhuriyet niversitesi hastanesine gelen daha önce herhangi bir kanser tanısı, radyoterapi veya kemoterapi almamış 215 kişiden oluşturuldu. Çalışmaya dâhil edilen tüm kontroller için soru formu karşılıklı konuşularak soru-cevap şeklinde dolduruldu (Ek 2).

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması

Kontrollerden ve mide, kolon ve rektum kanserleri tanısı konulan hastalardan, 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 sodyum sitratlı tüpe 4 ml kan alındı.
- Daha sonra bu kan 15 ml'lik propilen tüpe alındı.
- Kan örneğinin üzerine 4 ml lizis tamponu ilave edildi.
- 2200 rpm'de 15 dk santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.
- Lizis tamponu ile yıkama işlemi 4-5 defa süpernatant berraklaşana kadar tekrar edildi.
- Süpernatant berraklaştıktan sonra atıldı ve Pellet üzerine 600 µl TEN tamponu ilave edildi.
- Daha sonra 40 µl %10'luk SDS ve 7 µl (15mg/ml) Proteinaz K ilave edildi ve alt üst edilerek karıştırıldı.
- Karışım 1,5 ml'lik ependorf tüpe alındı ve 3,5 saat 55°C'de ısıtma bloğunda inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra örneklerin üzerine 200 µl doymuş NaCl çözeltisi ilave edildi, 2600 rpm'de 15 dk santrifüj edildi.
- Süpernatant başka bir ependorf tüpe alındı ve 3300 rpm'de 30 dk 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.
- Alkol pipetle çekilerek atıldı ve 5-10 dk ependorf tüpün ağzı açık bırakılarak alkol uçuruldu.
- Ependorf tüpte kalan DNA örneği üzerine 40 µl TE tamponu eklendi ve 1 gece oda ısısında çözünmesi için bırakıldı.
- DNA örnekleri çözüldükten sonra -20°C de saklandı (132).

3.7. DNA Kalitesi ve Miktarının Belirlenmesi

Kandan izole edilen DNA'nın kalitesinin ve miktarının belirlenmesi için nanodrop spektrofotometresi kullanıldı. DNA numunelerinin okunması için kör olarak aprojenik saf su kullanılarak, A_{260}/A_{280} nm değerleri ölçüldü. Protein kontaminasyonu içermeyen DNA örneklerinde A_{260}/A_{280} nm oranı 1.8 değerine çok yakın, proteinlerin ve izolasyon sırasında kullanılan çözeltilerden kaynaklanan hataların varlığında 1.8'in altında, RNA varlığında ise 1,8'in üstünde bir oran elde edilir. A_{260}/A_{280} nm oranı 1,8'in altındaki veya üstündeki DNA örnekleri için yeniden DNA izolasyonu yoluna gidildi.

DNA numunelerinin konsantrasyonu da ng/μl olarak belirlendi. Nanodrop spektrofotometresi ile miktar tayinleri yapılan DNA örnekleri optimizasyon çalışması sırasında rs2736100 için 5 ng/μl rs2853676 için ise 2 ng/μl konsantrasyonlarında iyi sonuç verdiği gözlemlendi. DNA konsantrasyonları TE tamponu ile bu konsantrasyonlara ayarlandı.

3.8. Genotipleme

hTERT enzimini kodlayan gende (rs2736100 ve rs2853676) polimorfizm olup olmadığı, Real-Time PCR yöntemi kullanılarak belirlendi.

3.8.1. Örneklerin hazırlanışı:

Çizelge 3.1. Örneklerin deney ortamına hazırlanışı

	Rs2736100	Rs2853676
Mastermix (dNTP, enzim, buffer ve tuz)	5μl	7,5μl
Primer/Prob	0,5μl	0,5μl
Su	2 μl	6 μl
DNA	2,5μl (total 5 ng)	1 μl (total 2ng)
Toplam Hacim	10μl	15μl

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	10s	95°C
Uzama (15 Döngü)	60s	60°C
Denatürasyon	10s	95°C
Uzama(Veri toplama)(40 Döngü)	60s	68°C

3.8.3. Rs2736100 polimorfizminin belirlenmesi

ATTGTTTTCCGTGTTGAGTGTTTCT[G/T]TAGCTTTGCCCCGCCCTGCTTTC

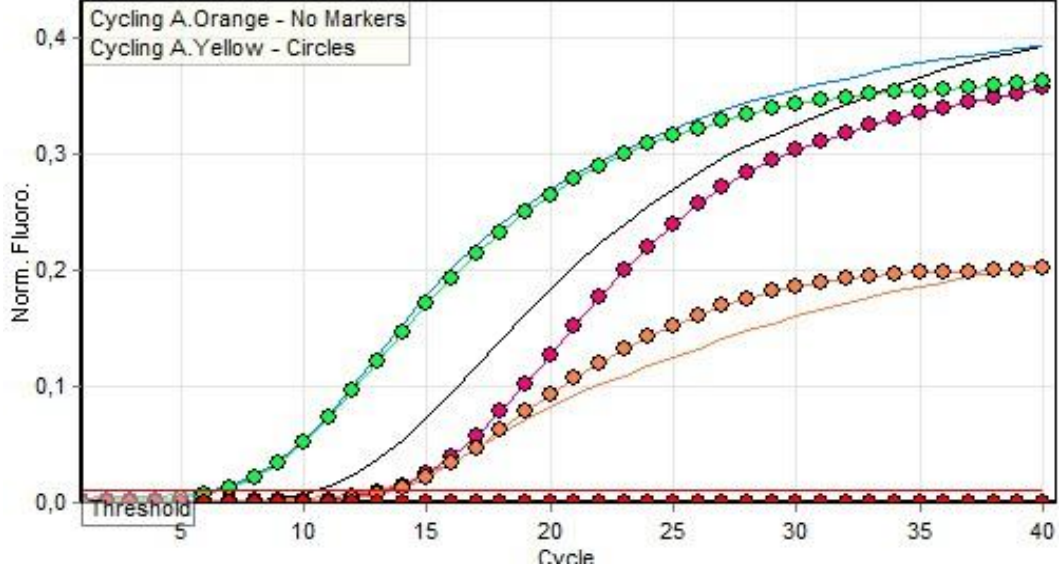
Kromozom: 5: 1286516

Gen: *hTERT*

Bölge: İtron

Baz uzunluğu: 131 bp

Rs2736100 tek nükleotid polimorfizminin tespiti real-time PCR yöntemiyle belirlendi. Bu yöntemde problardan biri yabancı tipe spesifik olup turuncu kanalda floresan ışımaya verirken, diğeri mutant tipe spesifik olup sarı kanalda floresan ışımaya verir. Heterozigot örnekler ise her iki kanalda birden floresan ışımaya verir. Şekil 1'de gösterildiği gibi deneyimizde hasta1, hasta 2, hasta 3, yabancı tip-kontrol, mutant-kontrol ve negatif genotip sonuçları şekil üzerinde verilmektedir. Çizelge 3'de hasta 1'in sadece sarı kanalda reaksiyon verdiğini, hasta 2'nin turuncu ve sarı kanalda reaksiyon verdiğini, hasta 3'ün ise sadece turuncu kanalda reaksiyon verdiğini görmekteyiz. 4, 5 numaralı örneklerimiz ise real-time PCR kitlelerimizle 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 örneğimizdir.



Şekil 3.1. *hTERT* polimorfizminin (rs2736100) genetik varyantının tespiti real-time PCR yöntemi ile allelik ayırımı.

Çizelge 3.3. Rs2736100 örneklerinin genotipleri

No	Renk	İsim	Genotip	Turuncu kanal	Sarı kanal
1	■	Hasta 1	Mutant	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
2	■	Hasta 2	Heterozigot	Reaksiyon var	Reaksiyon var
3	■	Hasta 3	Yabani tip	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
4	■	Yabani Tip-Kontrol	Yabani tip	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
5	■	Mutant-Kontrol	Mutant	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
6	■	Negatif	---	Reaksiyon yok	Reaksiyon yok

3.8.4. Rs2853676 polimorfizminin belirlenmesi

CACGTGGAGGGCCGGTGTCTCCGCC[A/G]GCCTTCGTCAGACTTCCCTCTTGGG

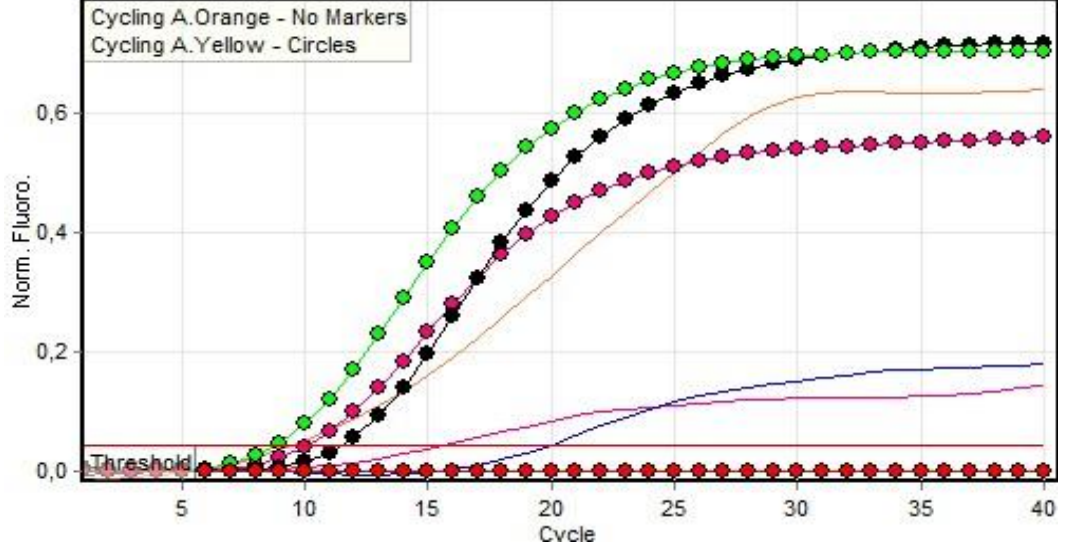
Kromozom: 5:1288547

Gen: *hTERT*

Bölge: İntron

Baz uzunluğu: 137 bp

Rs2853676 tek nükleotid polimorfizminin tespiti real-time PCR yöntemiyle belirlendi. Bu yöntemde problardan biri yabancı tipe spesifik olup turuncu kanalda floresan ışığa verirken, diğeri mutant tipe spesifik olup sarı kanalda floresan ışığa verir. Heterozigot örnekler ise her iki kanalda birden floresan ışığa verir. Şekil 2’de gösterildiği gibi deneyimizde hasta1, hasta 2 hasta 3 yabancı tip-kontrol, mutant-kontrol ve negatif genotip sonuçları şekil üzerinde verilmektedir. Çizelge 2 ‘de hasta 1’in sarı ve turuncu kanalda reaksiyon verdiğini, hasta 2’nin turuncu reaksiyon verdiğini, hasta 3’ün ise sadece sarı kanalda reaksiyon verdiğini 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 örneğimizdir.



Şekil 3.2. : *hTERT* polimorfizminin (rs2853676) genetik varyantının tespiti real-time PCR yöntemi ile allelik ayırımı.

Çizelge 3.4. Rs2853676 örneklerinin genotipleri

No	Renk	İsim	Genotip	Turuncu kanal	Sarı kanal
1	■	Hasta 1	Heterozigot	Reaksiyon var	Reaksiyon var
2	■	Hasta 2	Yabancı tip	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
3	■	Hasta 3	Mutant	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
4	■	Yabancı Tip-Kontrol	Yabancı tip	Reaksiyon var	Reaksiyon yok
5	■	Mutant-Kontrol	Mutant	Reaksiyon yok	Reaksiyon var
6	■	Negatif	---	Reaksiyon yok	Reaksiyon yok

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada incelenen mide, kolon, rektum kanseri ile *hTERT* polimorfizmi, sigara alışkanlığı, alkol alışkanlığı ve ailede kanser hikayesi arasındaki ilişki Khikare (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 istatiksels analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programı (Versiyon 15) kullanılarak yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Mide Kanseri Hastası ve Kontrol Bilgileri

Bu çalışmada hasta grubu Mart 2013 ve Mart 2014 tarihleri arasında, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, mide kanseri tanısı konan 74 hastadan oluşturulurken, kontrol grubu ise yine aynı hastaneye başvuran, daha önce herhangi bir kanser tanısı almamış, fizik tedavi, ortopedi, göz gibi anabilim dallarına gelen, hasta grubuna yaş, cinsiyet açısından benzeyen 160 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerle yüz yüze görüşülerek, kendilerine yöneltilen Ek-1 deki soruları cevaplamaları istendi. Bu sorulara verdikleri yanıtlar ve deneysel veriler kullanılarak *hTERT* (rs2853676, rs2736100) polimorfizmi ile mide kanseri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Mide kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri Çizelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Mide kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri

	Kontrol n (%)	Mide Ca n(%)
Birey sayısı	160	74
Cinsiyet		
Erkek	127 (79,4)	61 (82,4)
Kadın	33 (20,6)	13 (17,6)
Yaş		
Aralık	46-85	40-85
Yaş Ortalaması		
Erkek	60,69±10,27	61,25±9,32
Kadın	60,15±12,60	61,72±8,72
Sigara Hikâyesi		
İçenler	77 (48,1)	36 (48,6)
Erkek	73 (94,8)	34 (94,4)
Kadın	4 (5,2)	2 (5,6)
Alkol Hikâyesi		
İçenler	14 (8,8)	20 (27,0)
Erkek	14 (100,0)	18 (90,0)
Kadın	0 (0,0)	2 (10,0)
Ailede Kansere Hikâyesi	28 (17,5)	7 (9,5)

Kontrollerin 127'si (%79,4) erkek, 33'ü (%20,6) kadındır. Hastaların 61'i (%82,4) erkek, 13'ü (%17,6) kadındır. Hastaların ve kontrollerin yaş ortalaması sırasıyla erkeklerde $61,25 \pm 9,32$ ve $60,69 \pm 10,27$ iken kadınlarda $61,72 \pm 8,72$ ve $60,15 \pm 12,60$ olarak bulundu. Mide kanserli hastalar ve kontroller sigara içme durumu yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda, 36 (%48,6) kontrollerde 77 (%48,1) bireyin sigara içtiği tespit edildi. Sigara içen kontrollerin 73'ü (%94,8) erkek ve 4'ü (%5,2) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 34 'ü (%94,4) erkek ve 2'si (%5,6) kadındı. Mide kanserli hastalar ve kontroller alkol kullanma yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda 20 (%27,0) kontrolde 14 (%8,8) bireyin alkol kullandığı tespit edildi. Alkol kullanan kontrollerin hepsi erkek, alkol kullanan hastaların ise 18'i (%90,0) erkek, 2'si (%10,0) kadındı. Ailede kanser hikayesine bakıldığında kontrol grubunun 28'inin (%17,5) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hastaların ise 7'sinin (%9,5) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu saptandı.

5.2. Kolon Kanseri Hastası ve Kontrol Bilgileri

Kolon kanseri hasta grubu, Mart 2013 ve Mart 2014 tarihleri arasında, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahisi Anabilim Dalı'na gelen 76 hastadan, kontrol grubu ise yine aynı hastaneye başvuran, daha önce herhangi bir kanser tanısı almamış, fizik tedavi, ortopedi, göz gibi anabilim dallarına gelen, hasta grubuna yaş, cinsiyet açısından benzeyen 159 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerle yüz yüze görüşülerek, kendilerine yöneltilen Ek-1 deki soruları cevaplamaları istendi. Bu sorulara verdikleri yanıtlar ve deneysel veriler kullanılarak *hTERT* (rs2853676, rs2736100) polimorfizmi ile kolon kanseri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Hastalar arasında cinsiyet, yaş veya kanserin histopatolojik tipi ile derecesi yönünden bir kısıtlama yapılmadı. Kolon 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. Kolon kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri

	Kontrol n(%)	Kolon Ca n(%)
Birey sayısı	159	76
Cinsiyet		
Erkek	84 (52,8)	40 (52,6)
Kadın	75 (47,2)	36 (47,4)
Yaş		
Aralık	48-90	34-85
Yaş Ortalaması		
Erkek	62,15±9,85	61,82±9,26
Kadın	66,89±10,91	64,20±8,20
Sigara Hikâyesi		
İçenler	56 (35,2)	22 (28,9)
Erkek	49 (87,5)	21 (95,5)
Kadın	7 (12,5)	1 (4,5)
Alkol Hikâyesi		
İçenler	6 (3,8)	15 (19,7)
Erkek	6 (100,0)	13 (86,7)
Kadın	0 (0,0)	2 (13,3)
Ailede Kanser Hikâyesi	35 (22,0)	10 (13,2)

Kontrollerin 84'ü (%52,8) erkek, 75'i (%47,2) kadındır. Hastaların 40'ı (%52,6) erkek, 36'sı (%47,4) kadındır. Hastaların ve kontrollerin yaş ortalaması sırasıyla erkeklerde 61,82±9,26 ve 62,15±9,85 iken kadınlarda 64,20±8,20 ve 66,89±10,91 olarak bulundu. Kolon kanserli hastalar ve kontroller sigara içme durumu yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda, 22 (%28,9) kontrollerde 56 (%35,2) bireyin sigara içtiği tespit edildi. Sigara içen kontrollerin 49'u (%87,5) erkek ve 7'si (%12,5) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 21'i (%95,5) erkek ve 1'i (%4,5) kadındı. Kolon kanserli hastalar ve kontroller alkol kullanma yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda 15 (%19,7) kontrolde 6 (%3,8) bireyin alkol kullandığı tespit edildi. Alkol kullanan kontrollerin hepsi erkek, alkol kullanan hastaların ise 13'ü (%86,7) erkek 2'si (%13,3) kadındı ailede kanser hikayesine bakıldığında kontrol grubunun 35'inin (%22,0) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hastaların ise 10'unun (%13,2) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu saptandı (Çizelge 5.2).

5.3. Rektum Kanseri Hastası ve Kontrol Bilgileri

Rektum kanseri hasta grubu, Mart 2013 ve Mart 2014 tarihleri arasında, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahisi Anabilim Dalı'na gelen 65 hastadan, kontrol grubu ise yine aynı hastaneye başvuran, daha önce herhangi bir kanser tanısı almamış, fizik tedavi, ortopedi, göz gibi anabilim dallarına gelen, hasta grubuna yaş, cinsiyet açısından benzeyen 179 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm hasta ve kontrollerle yüz yüze görüşülerek, kendilerine yöneltilen Ek-1 deki soruları cevaplamaları istendi. Bu sorulara verdikleri yanıtlar ve deneysel veriler kullanılarak *hTERT* (rs2853676, rs2736100) polimorfizmi ile rektum kanseri arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. . Rektum Kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri Çizelge 5.3'de verilmiştir

Çizelge 5.3. Rektum kanseri hastaları ve kontrollerin özellikleri

	Kontrol n(%)	Rektum Ca n(%)
Birey sayısı	179	65
Cinsiyet		
Erkek	96 (53,6)	34 (52,3)
Kadın	83 (46,4)	31 (47,7)
Yaş		
Aralık	48-90	43-83
Yaş Ortalaması		
Erkek	65,12±7,55	66,02±9,20
Kadın	62,72±9,02	64,19±10,10
Sigara Hikâyesi		
İçenler	65 (36,3)	24 (36,9)
Erkek	58 (89,2)	21 (87,5)
Kadın	7 (10,8)	3 (12,5)
Alkol Hikâyesi		
İçenler	11 (6,1)	8 (12,3)
Erkek	11 (100)	6 (75,0)
Kadın	0 (0,0)	2 (25,0)
Ailede Kanser Hikâyesi	39 (21,8)	8 (12,3)

Kontrollerin 96'sı (%53,6) erkek, 83'ü (%46,4) kadındır. Hastaların 34'ü (%52,3) erkek, 31'i (%47,7) kadındır. Hastaların ve kontrollerin yaş ortalaması sırasıyla erkeklerde $66,02 \pm 9,20$ ve $65,12 \pm 7,55$ iken kadınlarda $64,19 \pm 10,10$ ve $62,72 \pm 9,02$ olarak bulundu. Rektum kanserli hastalar ve kontroller sigara içme durumu yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda 24 (%36,9) kontrollerde 65 (%36,3) bireyin sigara içtiği tespit edildi. Sigara içen kontrollerin 58'i (%89,2) erkek ve 7'si (%10,8) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 21'i (%87,5) erkek ve 3'ü (%12,5) kadındı.

Rektum kanserli hastalar ve kontroller alkol kullanma yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda 8 (%12,3) kontrolde 11 (%6,1) bireyin alkol kullandığı tespit edildi. Alkol kullanan kontrollerin hepsi erkek, alkol kullanan hastaların ise 6'sı (%75,0) erkek 2'si (%25,0) kadındı. Ailede kanser hikayesine bakıldığında kontrol grubunun 39'unun (%21,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hastaların ise 8'inin (%12,3) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu saptandı. (Çizelge 5.3).

5.4. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin Sigara Alışkanlığı Yönünden Karşılaştırılması

Mide kanserli hastalarda sigara içme sıklığı (%48,6) kontrollerde ise (%48,1)'dir. Sigara içme yönünden hasta ve kontrol yüzdeleri birbirine çok yakın olduğu gözlemlendi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmadı (χ^2 : 0,006, p : 0,941). Kolon kanserli hastalarda sigara içme oranı (%28,9) kontrollerde ise (%35,2)'dir. Sigara içme yönünden hasta ve kontrol yüzdeleri iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 : 0,912, p : 0,339). Rektum kanserli hastalarda sigara içme sıklığı (%36,9) kontrollerde ise (%36,3)'dür. Sigara içme yönünden hasta ve kontrol yüzdeleri birbirine çok yakın olduğu gözlemlendi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 : 0,008, p : 0,930) (Çizelge 5.4).

Çizelge 5.4. Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin sigara alışkanlığı yönünden karşılaştırılması

Sigara Hikâyesi Birey Sayısı	İçen n (%)	İçmeyen n (%)
Mide Ca	36 (48,6)	38(51,4)
Kontrol	77 (48,1)	83(51,9)
χ^2	0,006	
p	0,941	
Ham OR (%95 CI)	1,021 (0,588-1,772)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,735 (0,391-1,380)	
Kolon Ca	22 (28,9)	54(71,1)
Kontrol	56 (35,2)	103(64,8)
χ^2	0,912	
p	0,339	
Ham OR (%95 CI)	0,749 (0,414-1,356)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,431 (0,188-0,989)	
Rektum Ca	24 (36,9)	41(63,1)
Kontrol	65 (36,3)	114(63,7)
χ^2	0,008	
p	0,930	
Ham OR (%95 CI)	1,027 (0,570-1,850)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	1,036 (0,476-2,254)	

* Ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş, alkol, *hTERT* polimorfizmi yönünden düzeltildi

Khi kare (χ^2) yöntemi ile yapılan analizde, sigara içme durumunun mide, kolon, rektum kanseri için bir risk oluşturmadığı gözlemlendi. Bu kanser tiplerinin sırasıyla Ham OR ve % 95 CI değerleri şöyledir; (Ham OR: 1,021 % 95 CI: 0,588-1,772), (Ham OR: 0,749 % 95 CI: 0,414-1,356), (Ham OR: 1,027 % 95 CI: 0,570-1,850), (Çizelge 5.4).

hTERT polimorfizmi, cinsiyet, sigara, alkol, ailede kanser hikayesi faktörleri açısından düzeltilmiş OR'ların sırasıyla; Düzeltilmiş *OR: (%95 CI) 0,735

(0,391-1,380), 0,431 (0,188-0,989), 1,036 (0,476-2,254) olduğu belirlendi (Çizelge 5.2). Bu sonuçlara göre sigara içme ile mide, kolon, rektum kanseri riski arasında ilişki olmadığı belirlendi.

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

Mide kanseri hastaları ve kontroller alkol kullanma bakımından değerlendirildiğinde, hastalarda alkol kullanma sıklığı (%27,0) kontrollerde ise (%8,8) olduğu belirlendi. Hastaların alkol kullanma yüzdesi kontrollere göre daha yüksek olduğu görüldü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değere ulaştı (χ^2 : **13,610**, p : **0,0001**). χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, alkol kullanma durumunun mide, kanseri için risk oluşturduğu gözlemlendi (Ham OR:3,862 % 95 CI: 1,823-8,184). (Çizelge 5.5). *hTERT* polimorfizmi, cinsiyet, sigara, alkol, ailede kanser hikayesi faktörleri açısından düzeltilmiş OR'nun **3,668 %95 CI: 1,647-8,171** olduğu belirlendi.

Kolon kanseri hastaları ve kontroller alkol kullanma bakımından değerlendirildiğinde, hastalarda alkol kullanma sıklığı (%19,7) kontrollerde (%3,8) olduğu belirlendi. Hastaların alkol kullanma yüzdesi kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaştı (χ^2 : **16,102**, p : **0,0001**). χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, alkol kullanma durumunun kolon kanseri için risk oluşturduğu gözlemlendi (Ham OR:6,270 % 95 CI: 2,325-16,912). *hTERT* polimorfizmi, cinsiyet, sigara, alkol, ailede kanser hikayesi faktörleri açısından düzeltilmiş OR'nun **11,627 %95 CI: 3,626-37,279** olduğu belirlendi.

Rektum kanseri hastaları ve kontroller alkol kullanma bakımından değerlendirildiğinde, hastalarda alkol kullanma sıklığı (%12,3) kontrollere (%6,1) göre yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşmadı (χ^2 : 2,522, p : 0,112). χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, alkol kullanma durumunun rektum kanseri için bir risk oluşturmadığı gözlemlendi (Ham OR:2,144% 95 CI: 0,822-5,593). (Çizelge 5.5). *hTERT* polimorfizmi, cinsiyet, sigara, alkol, ailede kanser hikayesi faktörleri açısından düzeltilmiş OR'nun 2,585 %95 CI: 0,870-7,679 olduğu belirlendi.

Çizelge 5.5. Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin Alkol Hikâyesi yönünden karşılaştırılması

Alkol Hikâyesi Birey Sayısı	İçen n (%)	İçmeyen n (%)
Mide Ca	20 (27,0)	54(73,0)
Kontrol	14 (8,8)	146(91,3)
χ^2	13,610	
<i>p</i>	0,0001	
Ham OR (%95 CI)	3,862 (1,823-8,184)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	3,668 (1,647-8,171)	
Kolon Ca	15 (19,7)	61 (80,3)
Kontrol	6 (3,8)	153(96,2)
χ^2	16,102	
<i>p</i>	0,0001	
Ham OR (%95 CI)	6,27 (2,325-16,912)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	11,627 (3,626-37,279)	
Rektum Ca	8 (12,3)	57 (87,7)
Kontrol	11 (6,1)	168(93,9)
χ^2	2,522	
<i>p</i>	0,112	
Ham OR (%95 CI)	2,144 (0,822-5,593)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	2,585 (0,870-7,679)	

* Ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş, sigara, *hTERT* polimorfizmi yönünden düzeltildi

5.6. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin Ailede Kansere Hikâyesi Yönünden Karşılaştırılması

Ailede kanser görülme sıklığı yönünden mide kanseri hastaları ve kontroller karşılaştırıldığında, kontrollerin 28'inin (%17,5) ve kanser hastalarının 7'sinin (%9,5) birinci derece akrabalarında kanser vakası görüldüğü belirlendi. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve mide kanseri hastaları karşılaştırıldığında, kontrol grubunun yüzdelik oranının yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,572 *p*: 0,109)

(Ham OR:0,493 % 95 CI: 0,205-1,186). *hTERT* polimorfizmi, cinsiyet, sigara, alkol, ailede kanser hikayesi faktörleri açısından düzeltilmiş OR'nun 0,601 %95 CI: 0,241-1,496 olduğu belirlendi. Ailede kanser görülme sıklığı yönünden kolon kanseri hastaları ve kontroller karşılaştırıldığında, kontrollerin 35'inin (%22,0) ve kanser hastalarının 10'unun (%13,2) birinci derece akrabalarında kanser vakası görüldüğü izlendi. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve kolon kanseri hastaları karşılaştırıldığında, kontrol grubunun yüzdeler oranının yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,604 p : 0,107) (Ham OR:0,537 % 95 CI: 0,250-1,152) (Çizelge 5.6). *hTERT* polimorfizmi, cinsiyet, sigara, alkol, ailede kanser hikayesi faktörleri açısından düzeltilmiş OR'nun 0,448 %95 CI: 0,194-1,036 olduğu belirlendi.

Ailede kanser görülme sıklığı yönünden rektum kanseri hastaları ve kontroller karşılaştırıldığında, kontrollerin 39'unun (%21,8) ve kanser hastalarının 8'inin (%12,3) birinci derece akrabalarında kanser vakası görüldüğü belirlendi.

Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve rektum kanseri hastaları karşılaştırıldığında, kontrol grubunun yüzdeler oranının yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (χ^2 : 2,756, p : 0,097) (Ham OR:0,504 % 95 CI: 0,222-1,145) (Çizelge 5.6). *hTERT* polimorfizmi, cinsiyet, sigara, alkol, ailede kanser hikayesi faktörleri açısından düzeltilmiş OR'nun 0,414 %95 CI: 0,175-0,984 olduğu belirlendi.

Çizelge 5.6. Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin ailede kanser hikâyesi yönünden karşılaştırılması

Ailede Kanser Hikâyesi	Var	Yok
Birey Sayısı	n (%)	n (%)
Mide Ca	7 (9,5)	67(90,5)
Kontrol	28 (17,5)	132(82,5)
χ^2	2,572	
<i>p</i>	0,109	
Ham OR (%95 CI)	0,493 (0,205-1,186)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,601 (0,241-1,496)	
Kolon Ca	10 (13,2)	66 (86,8)
Kontrol	35 (22,0)	124(78,0)
χ^2	2,604	
<i>p</i>	0,107	
Ham OR (%95 CI)	0,537 (0,250-1,152)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,448 (0,194-1,036)	
Rektum Ca	8 (12,3)	57 (87,7)
Kontrol	39 (21,8)	140(78,2)
χ^2	2,756	
<i>p</i>	0,097	
Ham OR (%95 CI)	0,504 (0,222-1,145)	
Düzeltilmiş *OR: (%95 CI)	0,414 (0,175-0,984)	

* Sigara, cinsiyet, yaş, alkol, *hTERT* polimorfizmi yönünden düzeltildi

5.7. Mide, Kolon, Rektum Kanserli Hastaların ve Kontrollerin *hTERT* Polimorfizmi (rs2853676, rs2736100)Yönünden Analizi

Mide, kolon, rektum kanserli hastaların ve kontrollerin, *hTERT* polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.7.1 ve 5.7.2 de verilmiştir. Buna göre mide kanserli hastaları rs2853676 yönünden 34 'ü (%45,9) GG, 29'u (%39,2) AG ve 11'i (%14,9) AA genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 68'i(%42,5) GG, 71'i (%44,4) AG ve 21'i (%13,1) AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Mide kanseri hastaları ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,56,

P: 0,753). Mide kanserli hastaların rs2736100 yönünden genotipleri ise 20'si(%27,0) TT, 29'u (%39,2) GT ve 25'i (%33,8) GG genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 53'ü (%33,1) TT, 71'i (%44,4) GT, 36'sı(%22,5) GG olduğu gözlemlendi. Bu hasta ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (χ^2 : 3,393, p : 0,183). Kolon kanserli hastaların rs2853676 yönünden 35'i (%46,1) GG, 37'si (%48,7) AG, 4'ü (%5,3) AA genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 72'si (45,3) GG, 67'si (%42,1) AG, 20'si (%12,6) AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Kolon kanseri hastaları ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 3,199 , p : 0,202). Kolon kanserli hastaların rs2736100 yönünden genotipleri ise 19'u (%25,0) TT, 44'ü (%57,9) GT, 13'ü (%17,1) GG genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 51'i (%32,1) TT, 74'ü (%46,5) GT, 34'ü (%24,1) GG genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Bu hasta ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 : 2,65, p : 0,265).

Çizelge 5.7.1 Mide, kolon, rektum kanserli hastaların ve kontrollerin *hTERT* polimorfizmi yönünden analizi (rs2853676)

Rs2853676	GG	AG	AA
Mide Ca	34 (45,9)	29 (39,2)	11 (14,9)
Kontrol	68 (42,5)	71 (44,4)	21 (13,1)
χ^2		0,568	
p		0,753	
Kolon Ca	35 (46,1)	37 (48,7)	4 (5,3)
Kontrol	72 (45,3)	67 (42,1)	20 (12,6)
χ^2		3,199	
p		0,202	
Rektum Ca	36 (55,4)	27 (41,5)	2 (3,1)
Kontrol	78 (43,6)	74 (41,3)	27 (15,1)
χ^2		7,208	
p		0,027	

Rektum kanserli hastaların rs2853676 yönünden 36'sı (%55,4) GG, 27'si(%41,5) AG, 2'si (%3,1) AA genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 78'i (%43,6)

GG, 74'ü (%41,3) AG, 27'si (%15,1) AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Rektum kanseri hastaları ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (χ^2 : 7,208, p : 0,027). Rektum kanserli hastaların rs2736100 yönünden genotipleri ise 17'si (%26,2) TT, 34'ü (%52,3) GT, 14'ü (%21,5) GG genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Kontrollerin 59'u (%33,0) TT, 81'i (%45,3) GT, 39'u (%21,8) GG genotipe sahip olduğu belirlendi. Bu hasta ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 1,214, p : 0,545) (Çizelge 5.7.1, Çizelge 5.7.2)

Çizelge 5.7.2 Mide, Kolon, Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin *hTERT* polimorfizmi yönünden analizi (rs2736100)

Rs2736100	TT	GT	GG
Mide Ca	20 (27,0)	29 (39,2)	25 (33,8)
Kontrol	53 (33,1)	71 (44,4)	36 (22,5)
χ^2		3,393	
p		0,183	
Kolon Ca	19 (25,0)	44 (57,9)	13 (17,1)
Kontrol	51 (32,1)	74 (46,5)	34 (21,4)
χ^2		2,655	
p		0,265	
Rektum Ca	17 (26,2)	34 (52,3)	14 (21,5)
Kontrol	59 (33,0)	81 (45,3)	39 (21,8)
χ^2		1,214	
p		0,545	

5.8. *hTERT* Polimorfizmi İle Mide Kanseri Arasındaki İlişki

Mide kanseri hastaları ve kontrollerin, *hTERT* polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.8 'de verilmiştir. Buna göre rs2853676 yönünden 160 kontrolün 68'i GG, 71'i AG, 21'i AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. 74 mide kanseri hastasının 34'ü GG, 29'u AG, 11'i AA genotipini taşıdığı belirlendi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, mide kanseri hastaları ve kontroller GG + AG, yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,44, p :

0,506, Ham OR:1,224 % 95 CI: 0,674-2,223). Rs2736100 yönünden yapılan analizde, 160 kontrolün 53'ü TT, 71' GT, 36'sı GG genotipe sahip olduğu belirlendi. 74 mide kanseri hastasının 20'si TT, 29'u GT, 25'i GG genotipe sahip olduğu gözlemlendi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, mide kanseri hastaları ve kontroller TT ve GT yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,05 , p : 0,817, Ham OR:0,924 % 95 CI: 0,472-1,808) (Çizelge 5.8).

Mide kanseri hastaları ve kontroller rs2853676 yönünden GG ve AA durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,012, p : 0,913, Ham OR:0,955 % 95 CI: 0,413-2,206). Rs2736100 yönünden, GG ve AA durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 2,750, p : 0,097, Ham OR:0,543 % 95 CI: 0,263-1,121).

Mide kanseri hastaları ve kontroller rs2853676 yönünden GG ve AA+AG durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,244 , p : 0,621, Ham OR:1,150 % 95 CI: 0,661-2,002). Rs2736100 yönünden, TT ve GG+GT durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 0,877 , p : 0,344, Ham OR:0,748 % 95 CI: 0,406-1,376) (Çizelge 5.8).

Çizelge 5.8. Mide kanserli hastaların ve kontrollerin *hTERT* (rs2853676, rs2736100) polimorfizmi yönünden analizi

5.9. *hTERT* Polimorfizmi İle Kolon Kanseri Arasındaki İlişki

Genotip rs2853676	Kontrol	Mide Ca	χ^2	p	Ham OR
GG	68	34	–	–	–
AG	71	29	0,442	0,506	1,224 (0,674-2,223)
AA	21	11	0,012	0,913	0,955 (0,413-2,206)
AA+AG	92	40	0,244	0,621	1,150 (0,661-2,002)
rs2736100					
TT	53	20	–	–	–
GT	71	29	0,053	0,817	0,924 (0,472-1,808)
GG	36	25	2,750	0,097	0,543 (0,263-1,121)
GG+GT	107	54	0,877	0,344	0,748 (0,406-1,376)

Kolon kanseri hastaları ve kontrollerin, *hTERT* polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.9 'da verilmiştir. Buna göre rs2853676 yönünden 159 kontrolün 72'si GG, 67'si AG, 20'si AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. 76 kolon kanseri hastasının 35'i GG, 37'si AG, 4'ü AA genotipini taşıdığı belirlendi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, kolon kanseri hastaları ve kontroller GG ve AG, yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,193 , p : 0,661, Ham OR: 0,880 % 95 CI: 0,498-1,556). Rs2736100 yönünden yapılan analizde, 159 kontrolün 51'i TT, 74'ü GT, 34'ü GG genotipe sahip olduğu belirlendi. 76 kolon kanseri hastasının 19'u TT, 44'ü GT, 13'ü GG genotipe sahip olduğu gözlemlendi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, kolon kanseri hastaları ve kontroller TT ve GT yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,030, p : 0,154, Ham OR:0,627 % 95 CI: 0,329-1,195) (Çizelge 5.9).

Kolon kanseri hastaları ve kontroller rs2853676 yönünden GG ve AA durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,413, p : 0,120, Ham OR:2,413 % 95 CI: 0,772-7,653). Rs2736100 yönünden, GG ve AA durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 0,004 , p : 0,951, Ham OR:0,974 % 95 CI: 0,426-2,231) (Çizelge 5.9) .

Kolon kanseri hastaları ve kontroller rs2853676 yönünden GG ve AA+AG durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,012 , p : 0,912, Ham OR: 1,032 % 95 CI: 0,596-1,785). Rs2736100 yönünden, TT ve GG+GT durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 1,231 , p : 0,267 , Ham OR:0,706 % 95 CI: 0,381-1,308) (Çizelge 5.9).

Çizelge 5.9. Kolon kanserli hastaların ve kontrollerin *hTERT* (rs2853676, rs2736100) polimorfizmi yönünden analizi

Genotip rs2853676	Kontrol	Kolon Ca	χ^2	<i>p</i>	Ham OR
GG	72	35	–	–	–
AG	67	37	0,193	0,661	0,880 (0,498-1,556)
AA	20	4	2,413	0,120	2,413 (0,772-7,653)
AA+AG	187	41	0,012	0,912	1,032 (0,596-1,785)
rs2736100					
TT	51	19	–	–	–
GT	74	44	2,030	0,154	0,627 (0,329-1,195)
GG	34	13	0,004	0,951	0,974 (0,426-2,231)
GG+GT	108	57	1,231	0,267	0,706 (0,381-1,308)

5.10. *hTERT* Polimorfizmi İle Rektum Kanseri Arasındaki İlişki

Rektum kanseri hastaları ve kontrollerin, *hTERT* Polimorfizmi yönünden istatistiksel analizi çizelge 5.10 'da verilmiştir. Buna göre rs2853676 yönünden 179 kontrolün 78'i GG, 74'ü AG, 27'si AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. 65 rektum kanseri hastasının 36'sı GG, 27'si AG, 2'si AA genotipini taşıdığı belirlendi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, rektum kanseri hastaları ve kontroller GG ve AG, yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,607, *p*: 0,436, Ham OR: 1,265 % 95 CI: 0,700-2,286). Rs2736100 yönünden yapılan analizde, 179 kontrolün 59'u TT, 81'i GT, 39'u GG genotipe sahip olduğu belirlendi. 65 rektum kanseri hastasının 17'si TT, 34'ü GT, 14'ü GG genotipe sahip olduğu gözlemlendi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, rektum kanseri hastaları ve kontroller TT ve GT yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 1,211, *p*: 0,271, Ham OR: 0,686 % 95 CI: 0,351-1,344) (Çizelge 5.10).

Rektum kanseri hastaları ve kontroller rs2853676 yönünden GG ve AA durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde GG ve AA durumlarının rektum kanseri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (χ^2 : **7,213** , **p: 0,007**, **Ham OR:6,231** % **95 CI: 1,405-27,636**) (Çizelge 5.10). Rs2736100 yönünden, TT ve GG durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 0,280, **p: 0,597**, Ham OR:0,803 % 95 CI: 0,355-1,813).

Rektum kanseri hastaları ve kontroller rs2853676 yönünden GG ve AA+AG durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi (χ^2 : 2,671, **p: 0,102**, Ham OR: 1,607 % 95 CI: 0,908-2,846). Rs2736100 yönünden, TT ve GG+GT durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 1,030 , **p: 0,310** , Ham OR:0,720 % 95 CI: 0,382-1,359). (Çizelge 5.10.)

Çizelge 5.10. Rektum kanserli hastaların ve kontrollerin *hTERT* polimorfizmi yönünden analizi (rs2853676, rs2736100)

Genotip rs2853676	Kontrol	Rektum Ca	χ^2	<i>p</i>	Ham OR
GG	78	36	–	–	–
AG	74	27	0,607	0,436	1,265 (0,700-2,286)
AA	27	2	7,213	0,007	6,231 (1,405-27,636)
AA+AG	101	29	2,671	0,102	1,607 (0,908-2,846)
rs2736100					
TT	59	17	–	–	–
GT	81	34	1,211	0,271	0,686 (0,351-1,344)
GG	39	14	0,280	0,597	0,803 (0,355-1,813)
GG+GT	120	48	1,030	0,310	0,720 (0,382-1,359)

6. TARTIŞMA SONUÇ

Kanser günümüzün en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Kanser, dünyada insidans ve mortalitesi giderek artmakta ve günümüzde kanserden ölümler oranı kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır (133). Kanser araştırması uluslararası ajansı tarafından yapılan çalışmada, 2008 yılında 12,7 milyon yeni kanser vakasının meydana geldiğini ve bu rakamın 2030 yılında 22 milyona ulaşacağı belirtilmektedir. Tüm dünyada en sık görülen kanser türleri kadında ve erkekte farklılık göstermektedir (58). Yine aynı ajansın yaptığı bir çalışmada ise dünya çapında akciğer, meme, kolorektal ve mide kanserlerinin tüm vakaların %40'ını oluşturduğunu ve erkeklerde en sık akciğer kanserinin (tüm yeni vakaların%16,5), kadınlarda ise en sık meme kanserinin (tüm yeni vakaların %23'ü) görüldüğü açıklandı (134).

Türkiye kanser insidansı dünyadaki diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında ülkemizdeki kanser vakalarının dünya ile benzerlik gösterdiğini ve en sık görülen kanserlerin akciğer, meme, prostat, mide ve kolorektal kanserler (KRK) olduğu görülmektedir (135). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır (136). KRK vakalarının % 90'ı 50 yaş üzerinde iken, 80 yaş üzerinde erkekler için görülme sıklığı % 10'a, bayanlar için % 15'e kadar yükselmektedir. KRK'nin yaşam boyu görülme sıklığı % 2,4-5 civarındadır. (137). Bizim çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahisi Anabilim Dalı'nda mide kanseri tanısı konan hastaların yaş aralığı 40-85, yaş ortalamaları erkeklerde 61,25±9,32 kadınlarda ise 61,72±8,72 olduğu görüldü. Kolon kanseri tanısı alan hastaların yaş aralığı 34-85 iken yaş ortalaması erkeklerde 61,82±9,26, kadınlarda ise 64,20 ±8,20 olduğu saptandı, Rektum kanseri tanısı konan hastaların yaş aralığının 43-83 olduğu ve yaş ortalamasının erkeklerde 66,02±9,20 kadınlarda ise 64,19±10,10 olduğu tespit edildi.

Kanser oluşumunun son günlerde artmasının sebebi olarak modern yaşamın getirdiği çeşitli faktörlerin olabileceği düşünülmektedir. Bu faktörlerin başında, şeker ve yağ oranından yüksek kalorili besinler, lifsel içerikten yoksun beslenme alışkanlığı, karsinojenlere maruz kalma, iyonize radyasyon, kimyasal katkı

maddeleri, oksijen radikalleri, sigara veya alkol kullanımı, meslek ve genetik faktörlerin etkili olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (65,66). Birçok kanserin oluşum mekanizmalarının genetik temelli olduğu bilinmektedir. Kanserde değişikliğe uğramış genler, hücre büyümesini düzenleyen üç ana biyolojik yolu (hücre siklusu, apoptosis ve diferansiyasyon) etkiler (138). Son zamanlarda yapılan birçok araştırmada hücre siklusunu düzenleyen proteinler ve onkogenesis arasında kurulan bağlantıların sayısında önemli bir artış gözlenmektedir. Hücre siklusunun kontrol noktalarında ve düzenlenmesindeki anormallikler kanser gelişimine yol açabilir (139).

Mutasyon genetik materyaldeki kalıtsal değişikliklerdir ve mutasyonlar kromozom seviyesinde ya da nokta mutasyonları şeklinde olabilir. Toplumda %1'den daha yüksek sıklıkta bulunan genetik çeşitlilik tipi ya da gen seçenekleri polimorfizm olarak tanımlanır. İnsan genomunda en çok bulunan genetik çeşitlilik tipi, tek nükleotit polimorfizmidir (SNP). Genomda binlerce polimorfik genin bulunması ve genomunda bu farklılıkları taşıyan kişilerin kanser gelişimine olan duyarlılıklarını etkileyebilecek olması pek çok araştırmacıyı bu çalışma alanına sürüklemektedir (140). Son zamanlarda popüler olan telomeraz çalışmaları giderek artmaktadır. Bugüne kadar incelenen farklı tip tümörlerinin %85'inden fazlasında telomeraz aktivitesinin tespit edilmesi, kanser hücrelerinde telomerazın reaktif olduğunu göstermektedir (141). Son günlerde yapılan bazı çalışmalar *hTERT* gen bölgesinde meydana gelen bazı SNP'lerin birçok kanserle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda mide kanseri hastaları 74 kontrolleri 160 birey, kolon kanseri hastaları 76 kontrolleri 159 birey, rektum kanseri hastaları 65 kontrolleri ise 179 kişiden oluşturuldu. Bu hasta ve kontroller yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, alkol alışkanlığı, ailede kanser hikayesi ve *hTERT* polimorfizmi, iki SNP yönünden (rs2736100, rs2853676) genotip sıklığına göre karşılaştırıldı.

Kanserde genetik faktörlerin rolü olduğu gibi çevresel faktörlerinde rolü vardır. Hücrelerin kanserli bir hücre özelliğini nasıl kazanacağını bir dizi değişiklikler oluşturur, hem genetik hem de çevresel faktörler kanser oluşumunda birlikte etkili olabilirler. Normalde tümör gelişimini önleyen bir tümör baskılayıcı gendeki bir bozukluğun olması ve bunun etkisinin sigara gibi bir karsinojenin de etkisiyle birleşmesiyle, bireyler kansere daha yatkın hale gelebilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sigaranın birçok kanserle ilişkili olabileceğini

göstermektedir. Bizim çalışmamızda mide kanserli hastalar ve kontroller sigara içme hikayesi yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda, 36 (%48,6) kontrollerde 77 (%48,1) bireyin sigara içtiği tespit edildi. Sigara içen kontrollerin 73'ü (%94,8) erkek ve 4'ü (%5,2) kadın ve sigara içen hasta grubunun ise 34 'ü (%94,4) erkek ve 2'si (%5,6) kadındı. Mide kanseri hastaları ve kontroller sigara alışkanlığı bakımından değerlendirildiğinde, hastalarda sigara içme sıklığı (%48,6) kontrollerle (%48,1) benzer olduğu saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 :0,006, p : 0,941)(OR: 1,021 %95CI: 0,588-1,772). Bu sonuçların ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş, alkol, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR:0,735 %95CI: 0,391-1,380)'dir. Kolon kanserli hastalar ve kontroller sigara içme yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda, 22 (%28,9) kontrollerde 56 (%35,2) bireyin sigara içtiği belirlendi. Sigara içen kontrollerin 49'u (%87,5) erkek ve 7'si (%12,5) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 21'i (%95,5) erkek ve 1'i (%4,5) kadındı. Bu hastalık grubunda, kontrollerle yapılan istatistiksel analizde sigara içme alışkanlığı bakımından, anlamlı bir sonuç elde edilemedi (χ^2 : 0,912, p : 0,339). (OR:0,749 %95CI: 0,414-1,356). Bu sonuçların ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş, alkol, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR:0,431 %95CI:0,188-0,989). Rektum kanserli hasta ve kontrollerde sigara içme oranı ise, hastalarda 24 (%36,9) kontrollerde 65 (%36,3) bireyin sigara içtiği tespit edildi. Sigara içen kontrollerin 58'i (%89,2) erkek ve 7'si (%10,8) kadın, sigara içen hasta grubunun ise 21 'i (%87,5) erkek ve 3'ü (%12,5) kadındı. Sigara içme yönünden yapılan istatistiksel analizde, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 : 0,008, p : 0,930) (OR:1,027 %95CI: 0,570-1,850). Bizim istatistiksel sonuçlarımız çalıştığımız grup için mide kolon ve rektum kanseri ile sigara içimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu sonuçların ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş, alkol, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR: 1,036 %95CI: 0,476-2,254).

Kanser oluşumunda etkili olan diğer bir risk faktörü de alkol kullanımıdır. Sağlık bakanlığının 2012'de yayınladığı sağlık istatistikleri yılına göre, 15 yaş ve üzeri bireylerde alkol kullananların %17,2'sinin erkek %3,8'inin kadın ve alkol kullanmayanların %15,4'ünün erkek ve %4,2'sinin kadın olduğu belirtilmiştir (142). Alkole bağlı ölümlerin en sık nedenlerinin sırasıyla; kanser,

kardiyovasküler hastalıklar, sindirim sistemi hastalıkları olduğu belirtilmiştir (143). Bizim çalışmamızda mide, kolon, rektum kanseri hastaları ve kontrolleri, alkol kullanım oranlarına göre istatistiksel olarak değerlendirildi. Mide kanserli hastalarda 20 (%27,0), kontrolde 14 (%8,8) bireyin alkol kullandığı tespit edildi. Alkol kullanan kontrollerin hepsinin erkek olduğu, hastalarda ise alkol kullananların 18'inin (%90,0) erkek, 2'sinin (%10,0) kadın olduğu belirlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, hastaların alkol kullanım oranının kontrollere göre daha yüksek olduğu ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlendi (χ^2 : 13,610, p : 0,0001) (Ham OR: 3,862 %95CI: 1,823-8,184). Bu sonuçların ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş, sigara, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR:3,668 %95CI: 1,647-8,171). Kolon kanserli hastalar ve kontroller alkol kullanma yönünden değerlendirildiğinde, hastalarda 15(%19,7) kontrolde 6 (%3,8) bireyin alkol kullandığı tespit edildi. Alkol kullanan kontrollerin hepsi erkek, alkol kullanan hastaların ise 13'ü (%86,7) erkek 2'si (%13,3) kadındı. Hastaların alkol kullanma yüzdesi kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaştı (χ^2 : 16,102, p : 0,0001) (OR: 6,27 %95CI: 2,325-16,912). Rektum kanseri hastaları ve kontroller alkol kullanma bakımından değerlendirildiğinde, hastalarda alkol kullanma sıklığı (%12,3) kontrollere (%6,1) göre yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 : 2,522, p : 0,112) (OR:2,144 %95CI: 0,822-5,593). Bu sonuçların ailede kanser hikâyesi, cinsiyet, yaş, sigara, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR:2,585 %95CI: 0,870-7,679).

Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ve kontrollerde, ailede kanser hikayesine bakıldığında kontrol grubunun 28'inin (%17,5) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hastaların ise 7'sinin (%9,5) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu saptandı. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve mide kanseri hastaları karşılaştırıldığında, kontrol grubunun yüzdelik oranın yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,572 p : 0,109) (OR:0,493 %95CI: 0,205-1,186). Bu sonuçların alkol, cinsiyet, yaş, sigara, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR:0,601 %95CI: 0,241-1,496). Kolon kanseri hastalarının 10'unun (%13,2)

birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu kontrol grubunun 35'inin (%22,0) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hastaların ise 10'unun (%13,2) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu saptandı. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve kolon kanseri hastaları karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,604 p : 0,107) (OR:0,537 %95CI: 0,250-1,152). Bu sonuçların alkol, cinsiyet, yaş, sigara, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR:0,448 %95 CI: 0,194-1,036). Rektum kanseri hastaları ve kontrollerde, ailede kanser hikayesine bakıldığında kontrol grubunun 39'unun (%21,8) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi bulunurken, hastaların ise 8'inin (%12,3) birinci derece yakınlarında kanser hikayesi olduğu saptandı. Ailede kanser hikâyesi bulunma bakımından kontroller ve rektum kanseri hastaları karşılaştırıldığında, kontrol grubunun yüzdelik oranın yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (χ^2 : 2,756, p : 0,097)(OR:0,504 %95CI: 0,222-1,145). Bu sonuçların alkol, cinsiyet, yaş, sigara, *hTERT* polimorfizmi yönünden lojistik regresyon uygulanarak istatistiksel olarak düzeltilmiştir (OR:0,414 %95CI: 0,175-0,984).

KRK, dünyada erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır, bu hastaların %75'inde KRK'nın kalıtsal özellik göstermeyen formu görülürken, %25'inde genetik faktörlerin (gen ve çevresel faktörler) rol oynadığı bildirilmiştir. Bu oranın %5-6'sının ise hastalığın sadece kalıtsal mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmektedir. Bireyin genetik duyarlılığının KRK gelişiminde son derece önemli olduğu, bazı bireylerin KRK'ya daha yatkın olduğunun gösterilmesi ile doğrulanmaktadır (144-147). Son yıllarda yapılan birçok çalışma ile bazı bireylerin neden kansere daha yatkın olduğu sorusunun cevabının bulunması için çalışmalar yapılmakta ve bu amaçla genetik polimorfizmin kansere yakalanma riski ile ilişkisi araştırılmaktadır. Genomda binlerce polimorfik genin bulunması ve genomunda bu farklılıkları taşıyan kişilerin kanser gelişimine olan duyarlılıklarını etkileyebilecek olması pek çok araştırmacıyı bu çalışma alanına sürüklemektedir (140). Biz de çalışmamızda son günlerde popüler olan ve ülkemizde bu alanda çalışma bulunmayan, telomeraz'ın katalitik alt birimi kodlayan *hTERT* genini seçtik. Bu gen kromozomun 5p15.33 bölgesinde bulunur ve araştırdığımız SNP rs2736100'de *hTERT*'in ikinci intronunda lokalizedir . 131bp (baz çifti) uzunluğundaki bu bölgedeki timin(T)

bazının guanin(G) bazına dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi oluşur. Rs2736100 polimorfizminin tümör gelişiminde belirgin bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu polimorfizm akciğer, mesane, prostat, serviks, pankreas, meme, ovaryum, testis, beyin, deri kanserlerinde ilişkili olduğu ve birçok kanserin etiolojisinde rol aldığı belirtilmektedir (54-57). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz diğer bir SNP olan rs2853676 bölgesi de *hTERT*'in intron bölgesinde bulunmaktadır. 137bp uzunluğundaki bu bölgedeki guanin(G) bazının adenin(A) bazına dönüşmesiyle tek nükleotit polimorfizmi oluşur. Rs2853676 polimorfizminin tümör gelişiminde belirgin bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Bu polimorfizmin birçok kanser türüyle ilişkili olup olmadığı son zamanlarda yapılan çalışmalarla araştırılmaktadır. Bizim çalışmada mide, kolon, rektum kanseri hastaları ve kontrollerinin, Real-Time PCR kullanılarak genotipleri saptandı. Mide kanserli hastaların rs2853676 yönünden 34 'ü (%45,9) GG, 29'u (%39,2) AG ve 11'i (%14,9) AA genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 68'i(%42,5) GG, 71'i (%44,4) AG ve 21'i (%13,1) AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Mide kanseri hastaları ve kontroller χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,56, p : 0,753). Mide kanseri hastaları ve kontroller GG ve AG kıyaslamaları yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,44, p : 0,506, Ham OR:1,224 % 95 CI: 0,674-2,223), hasta ve kontrollerin GG ve AA durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,012, p : 0,913, Ham OR:0,955 % 95 CI: 0,413-2,206). Son olarak mide kanseri hastaları ve kontroller GG ve toplam AA+AG durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,244, p : 0,621, Ham OR:1,150 % 95 CI: 0,661-2,002). Mide kanserli hastaların rs2736100 yönünden genotipleri ise 20'si (%27,0) TT, 29'u (%39,2) GT ve 25'i (%33,8) GG genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 53'ü (%33,1) TT, 71'i (%44,4) GT, 36'sı(%22,5) GG olduğu gözlemlendi. Bu hasta ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. (χ^2 : 3,3, p : 0,183). Mide kanseri hastaları ve kontrollerin TT ve GT yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,05, p : 0,817, Ham OR:0,924 % 95 CI: 0,472-1,808). TT ve GG durumlarına göre yapılan analizde de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 : 2,750, p : 0,097, Ham

OR:0,543 % 95 CI: 0,263-1,121). Son olarak TT ve toplam GG+GT durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (χ^2 : 0,87, p : 0,344, Ham OR:0,748 % 95 CI: 0,406-1,376)

Andrew ve ark. *hTERT* polimorfizmi ile kolon kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmaya 1555 kolon kanseri hastası, 1956 sağlıklı kontrol dahil etmişlerdir. Yedi tane SNP etkisini araştırdıkları çalışmada, Rs2736100 yönünden kolon kanseri hastalarının, 410'u (%26,4) TT, 798'i (%51,3) TG ve 347'si (%22,3) GG kontrollerin 493'ü (%25,2) TT, 956'sı (%48,8) TG ve 507'si (%25,9) GG genotipinde oldukları, rs2853676 yönünden de hastaların 825'i (%53,0) GG, 621'i (% 39,9) GA, 109'u (%7,0) AA, kontrollerin 1059'u (%54,1) GG, 752'si (%38,4) GA ve 145'i (%7,4) AA genotipinde oldukları gösterilmiş. Çalışma sonucunda rs2736100 ile kolon kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (OR:0,83; %95CI:0,69-1,01), diğer SNP olan rs2853676 ile kolon kanseri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (OR:0,98; %95CI: 0,75-1,28) (148). Bizim çalışmamızda kolon kanserli hastaların rs2853676 yönünden 35'i (%46,1) GG, 37'si (%48,7) AG, 4'ü (%5,3) AA genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 72'si (%45,3) GG, 67'si (%42,1) AG, 20'si (%12,6) AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Kolon kanseri hastaları ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 3,199, p : 0,202). Genotiplerin kendi aralarında kıyaslanmalarında ise χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, kolon kanseri hastaları ve kontroller GG ve AG, yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,193, p : 0,661, Ham OR: 0,880 % 95 CI: 0,498-1,556). Kolon kanseri hastaları ve kontroller GG ve AA durumlarına göre değerlendirildi ve χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,413, p : 0,120, Ham OR:2,413 % 95 CI: 0,772-7,653). Son olarak hasta ve kontroller GG ve toplam AA+AG durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,012, p : 0,912, Ham OR: 1,032 % 95 CI: 0,596-1,785). Kolon kanserli hastaların rs2736100 yönünden genotipleri ise 19'u (%25,0) TT, 44'ü (%57,9) GT, 13'ü (%17,1) GG genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 51'i (%32,1) TT, 74'ü (%46,5) GT, 34'ü (%24,1) GG genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Bu hasta ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (χ^2 : 2,655, p : 0,265). Genotiplerin

kendi aralarında kıyaslanmalarında χ^2 yöntemi ile yapılan analizde, kolon kanseri hastaları ve kontroller TT ve GT yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,030, p : 0,154, Ham OR:0,627 % 95 CI: 0,329-1,195), hasta ve kontrollerin TT ve GG durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 0,004, p : 0,951, Ham OR:0,974 % 95 CI: 0,426-2,231). Son olarak TT ve toplam GG+GT durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 1,231, p : 0,267, Ham OR:0,706 % 95 CI: 0,381-1,308)

Andrew ve arkadaşları *hTERT* polimorfizmi ile rektum kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu araştırmada 754 rektum kanseri hastası, 959 sağlıklı kontrol dahil etmişlerdir. Rs2736100 yönünden hastaların 214'ü (%28,4) TT, 356'sı (%47,2) TG ve 184'ü (%24,4) GG, kontrollerin 270'i TT, 465'i (%48,5) TG, 224'ü (%23,3) GG ve rs2853676 yönünden hastaların 407'si (%42,4) GG, 295'i (%39,1) GA, 51'i (%6,8) AA ve kontrollerin 556'sı (%57,9) GG, 330'u (%34,4) GA, 72'si (%7,5) AA genotipine sahip oldukları tespit edilmiş. Bu çalışmada rs2736100 (SNP)' si ve rs2853676 (SNP)'si ile rektum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış. (OR:1,07; %95CI: 0,82-1,40), (OR:1,01; %95CI: 1,01; %95CI:0,69-0,90) (148). Bizim çalışmamızda rektum kanserli hastaların rs2853676 yönünden 36'sı (%55,4) GG, 27'si (%41,5) AG, 2'si (%3,1) AA genotipe sahip olduğu belirlendi. Kontrollerin 78'i (%43,6) GG, 74'ü (%41,3) AG, 27'si (%15,1) AA genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Rektum kanseri hastaları ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. (χ^2 : **7,208**, p : **0,027**). Genotiplerin birbirleriyle kıyaslanmalarında ise yapılan istatistiksel analizde, hasta ve kontroller GG ve AG, yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 0,607, p : 0,436, Ham OR: 1,265 % 95 CI: 0,700-2,286). Rektum kanseri hastaları ve kontroller GG ve AA durumlarına göre değerlendirildi. χ^2 yöntemi ile yapılan analizde GG ve AA genotiplerinin rektum kanseri ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (χ^2 : **7,213**, p : **0,007**, Ham OR:**6,231** % 95 CI: **1,405-27,636**). Son olarak hasta ve kontroller GG ve toplam AA+AG durumlarına göre değerlendirildi, yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 2,671, p : 0,102, Ham OR: 1,607 % 95 CI: 0,908-2,846). Rektum kanserli hastaların rs2736100 yönünden genotipleri ise 17'si (%26,2) TT, 34'ü (%52,3) GT, 14'ü (%21,5) GG

genotipe sahip olduğu gözlemlendi. Kontrollerin 59'u (%33,0) TT, 81'i (%45,3) GT, 39'u (%21,8) GG genotipe sahip olduğu belirlendi. Bu hasta ve kontroller, *hTERT* polimorfizmi yönünden χ^2 yöntemi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 1,214, p : 0,545). Genotiplerin birbirleriyle kıyaslanmalarında, rektum kanseri hastaları ve kontroller TT ve GT yönünden değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (χ^2 : 1,211, p : 0,271, Ham OR:0,686 % 95 CI: 0,351-1,344). Hasta ve kontrollerin TT ve GG durumlarına göre yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 0,280, p : 0,597, Ham OR:0,803 % 95 CI: 0,355-1,813). Son olarak TT ve toplam GG+GT durumlarına göre yapılan analizde de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (χ^2 : 1,030, p : 0,310, Ham OR:0,720 % 95 CI: 0,382-1,359).

Gang ve ark. 2012 yılında rs2853676 SNP'si ile glioma arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Çin popülasyonunda yaptıkları çalışmaya 301 glioma hastası ve 302 sağlıklı kontrol dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda glioma ile rs2853676 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Rs2852676 bölgesindeki AG genotipinin glioma için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (**OR:1,50; %95CI:1,5-2,15**) (149). Hongmei Nan ve ark.'nın 2011'de yaptığı çalışmada da deri kanseri ile *hTERT* polimorfizmi arasında ilişki araştırılmıştır. Hasta-kontrol çalışması olan ve Kafkas popülasyonunda yapılan çalışmaya 218 melanoma hastası ve 840 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda rs2853676 (SNP)'sinin deri kanseri için bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (OR:1,43; %95CI: 1,14-1,81). Diğer SNP olan rs2736100 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (OR:1,02 %95CI: 0,80-1,29) (150). Qing ve ark. Çinli kadınlar üzerindeki yaptıkları çalışmada akciğer kanseri ile rs2736100 (SNP) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmaya 215 kontrol ve 215 hasta dahil etmişlerdir. Kontrollerin ailesinde 1 tane kanser hikayesi varken hasta grubun ailesinde 3 tane kanserli akrabasının olduğu görülmüştür. Yapılan istatistiksel analiz sonucu ailede kanser hikayesinin olması bir risk faktörü olabileceği bulunmuştur (**OR:2,2; %95CI: 1,2-4,0**) (144).

hTERT polimorfizmi sadece kanser türlerinde değil diğer birçok hastalıkta da araştırılmıştır. Akciğer hastalıklarıyla ilgili bir çalışmada Rongrong ve ark. tarafından beyaz ırkta yapılmıştır. 2014'de yılında yapılan bu çalışma ; interstiyel akciğer hastalığı bulunan 227 kişi ve hasta olmayan 689 kontrol dahil edilmiştir.

Real-Time PCR'la yapılan çalışma rs2736100 bölgesi ve interstiyel akciğer hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (OR:1,43 %95CI:1,11-1,85) (151). Lei Feng ve ark. 2014 de yapıları hasta-kontrol çalışmasında ateroskleroz hastaları ve kontrollerini çalışmalarına dahil etmişlerdir. Yaş, cinsiyet, kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, homosistein, total bilirubin, indirekt bilirubin, rs2736100 GG genotipi dahil olmak üzere bu 8 değişkenin istatistiksel olarak ateroskleroz ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. GG genotip oranı ateroskleroz hastada (%17,9) oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%9,7). Homozigot GG nüfuzun, aterosklerozun varlığıyla istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (OR:1,74 %95CI:1,15-4,63) (152).

Son yıllarda kanser başta olmak üzere birçok hastalıkla *hTERT* polimorfizmi (rs2736100, rs2853676) ilişkisini araştıran çalışmalarda artış vardır. Ülkemizde bu konuda çalışma olmamakla birlikte dünyada yapılan çalışmalardan bazıları çizelge 6.1 ve 6.2'de verilmiştir.

Çizelge 6.1'de Ajay ve ark. 2013 yılında akciğer kanseri ile *hTERT* polimorfizmi (rs2736100) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmaya 352 akciğer kanseri hastası ve 447 sağlıklı kontrol dahil etmişlerdir. Hasta ve kontrol grubunda en çok GT genotipine rastlamışlardır. Hasta ve kontrol gruplarının TT genotipi ile GT+GG genotipleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. (OR:1,02 %95 CI 0,76-1,37), fakat GG ve TT genotipleri kıyaslamasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (OR:1,47 %95CI: 1,00-2,16) (153). Bizim çalışmamızda da mide, kolon ve rektum kanserlerinde ve kontrollerde en çok GT genotipine rastladık, ancak GG ve TT genotiplerinin kıyaslanmasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Lifeng ve ark. çin populasyonunda rs2736100 genotip sıklığı ile kısırlık arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmayı sadece erkek populasyonunda yapmışlar. Bu çalışmada 580 hasta ve 580 sağlıklı kontrol dahil etmişler ve hasta ve kontrol grubunda en çok GT genotipine sahip olduğunu göstermişlerdir. TT genotipine hastada ve GG genotipine kontrolde daha çok olguyu bildirilmiştir. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda TT ve GG genotiplerinin karşılaştırılmasında rs2736100 ile erkek infertilitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu bulmuşlardır (OR:0,66 %95CI:0,47-0,92) (154). Bizim çalışmamızda da

buna benzer olarak kolon kanseri hastaları ve kontrolleri arasında TT genotipine daha çok hastada rastlanırken GG genotipine daha çok kontrolde rastladık fakat TT ve GG genotipleri karşılaştırmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadık (OR:0,97 %95 CI:0,42-2,31).

Çizelge 6.1 Dünya’da *hTERT* rs2736100 genotip sıklığı

Yazar	Hastalık	Yıl	<i>hTERT</i> Rs2736100, n(%)						Kaynaklar
			Kontrol			Hasta			
			TT	GT	GG	TT	GT	GG	
Lifeng Yan	Kısırlık	2014	184(31,7)	278(47,9)	118(20,3)	215(37,1)	276(47,6)	89(15,3)	154
Rongrong Wei	Akciğer hastalığı	2014	180(26,2)	328(47,8)	178(25,9)	37(16,3)	125(55,1)	65(11,2)	151
Lei Feng	Ateroskleroz	2013	61(23,7)	171(66,5)	25(9,7)	15(17,9)	48(57,1)	21(25,0)	152
Ajay A Myneni	Akciğer Ca.	2013	157(35,1)	212(47,4)	78(17,5)	122(34,6)	141(40,1)	89(25,3)	153
Philipp Hofer	Kolorektal Ca.	2012	458(26,9)	859(50,4)	388(22,8)	38(27,7)	68(49,6)	31(22,6)	155
Andrew J.Pellatt	Kolon Ca	2012	493(25,2)	956(48,8)	507(25,9)	410(26,4)	798(51,3)	347(22,3)	148
Andrew J. Pellatt	Rektum Ca	2012	270(28,1)	465(48,4)	224(23,3)	214(28,4)	356(47,2)	184(24,4)	148
Hongmei Nan	Melanoma	2011	217(26,1)	399(48,1)	215(25,9)	64(30,5)	91(43,3)	55(26,2)	150
Bu Çalışma	Mide Ca	2014	53(33,1)	71(44,4)	36(22,5)	20 (27,0)	29 (39,2)	25 (33,8)	–
Bu Çalışma	Kolon Ca	2014	51(32,1)	74(46,5)	34(21,4)	19 (25,0)	44 (57,9)	13 (17,1)	–
Bu Çalışma	Rektum Ca	2014	59(33,0)	81(45,3)	39(21,8)	17 (26,2)	34 (52,3)	14 (21,5)	–

Çizelge 6.2 Dünya’da *hTERT* rs2853676 genotip sıklığı

Yazar	Hastalık	Yıl	<i>hTERT</i> Rs2853676, n(%)						Kaynaklar
			Kontrol			Hasta			
			GG	GA	AA	GG	GA	AA	
Philipp Hofer	Kolorektal Ca.	2012	972(57,0)	616(36,1)	117(6,9)	71(51,8)	54(39,4)	12(8,8)	155
Andrew J.Pellatt	Kolon Ca	2012	1059(54,1)	752(38,4)	145(7,4)	825(53,0)	621(39,9)	109(7,0)	148
Andrew J. Pellatt	Rektum Ca	2012	556(58,0)	330(34,4)	72(7,5)	407(54,3)	295(39,3)	51(6,8)	148
Hongmei Nan	Melanoma	2011	470(56,0)	316(37,6)	54(6,4)	99(45,4)	97(44,5)	22(10,1)	150
Bu Çalışma	Mide Ca	2014	68(42,5)	71(44,4)	21(13,1)	34 (45,9)	29 (39,2)	11 (14,9)	–
Bu Çalışma	Kolon Ca	2014	72(45,3)	67(42,1)	20(12,6)	35 (46,1)	37 (48,7)	4 (5,3)	–
Bu Çalışma	Rektum Ca	2014	78(43,6)	4(41,3)	27(15,1)	36 (55,4)	27 (41,5)	2 (3,1)	–

Philipp ve ark.. Kafkas ırkında 2012 yılında, rs2736100 genotip sıklığı ile KKK arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmaya 137 KKK hastası ve 1705 sağlıklı kontrol dahil etmişlerdir. Hasta ve kontrollerde en çok GT genotipine rastlanırken GG genotipine hasta ve kontrol gruplarında birbirlerine çok yakın bulmuşlardır. TT ve TG genotiplerinin kıyaslanmasında iki grup arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (OR:0,96 %95 CI:0,63-1,45), buna benzer olarak TT ve GG genotip sıklığı kıyaslanmasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye ulaşamamışlardır (OR:1,00 %95CI:0,61-1,65) (155). Bizim çalışmamızda da GG genotipine, rektum kanseri hastaları ve kontrollerde birbirlerine yakın değerlerde bulduk yine aynı şekilde genotiplerin birbirleriyle kıyaslanmasında anlamlı bir ilişki bulamadık. Diğer yandan mide kanserli hasta ve kontrollerde GG genotipine hastalarda daha çok rastlanırken kolon kanserli hasta ve kontrollerde GG genotipine kontrollerde daha çok rastladık. Bu genotiplerin birbirleriyle kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Çizelge 6.2’de Philipp ve ark.. Kafkas ırkında 2012 yılında, rs2853676 genotip sıklığı ile KKK arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmaya 137 KKK hastası ve 1705 sağlıklı kontrol dahil etmişlerdir. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda en çok GG genotipine rastlamışlardır. GG ve GA genotiplerinin kıyaslanmasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (OR:1,28 %95CI:0,88-1,86), diğer yandan GG ve AA genotiplerinin kıyaslanmasında da anlamlı bir ilişkiye ulaşamamışlardır (OR:1,40 %95CI: 0,73-2,70) (155). Bizim çalışmamızda, bu çalışmaya benzer olarak rektum kanserli hasta ve kontrollerde GG genotipine daha çok rastlandı ve GG ve GA genotiplerinin kıyaslanmasında anlamlı bir ilişkiye ulaşamadık (OR:1,265 %95CI: 0,700-2,286). Ancak bizim çalışmamızda GG ve AA genotiplerinin kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk (**OR:6,231 %95 CI: 1,405-27,636**). Diğer yandan mide ve kolon kanserleri hastalarında ve kontrollerde rs2853676 genotip sıklığı açısından anlamlı ilişkiye ulaşamadık.

Sonuç olarak; *hTERT* rs2736100 ve rs2853676 polimorfizminin mide, kolon ve rektum kanserleri açısından bir risk faktörü oluşturmadığı belirlendi. Fakat rektum kanserli hastaları ve kontroller *hTERT* rs2853676 polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde, yabanıl (GG) alleli ile homozigot tip (AA) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p<0,05$). Bu çalışmada Türk popülasyonunda alkol kullanmanın, mide ve kolon kanserine yakalanma açısından risk faktörü olduğu istatistiksel olarak görüldü ($p<0,05$). Türkiyede mide, kolon, rektum kanserleri ile *hTERT* (rs2736100 ve rs2853676) polimorfizmi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan ilk çalışma olması bakımından bu çalışma önem taşımaktadır. Ülkemizde farklı bölgelerden çok sayıda bireyi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Benzer çalışmalarda elde edilen sonuçların bir araya getirilmesi; mide, kolon ve rektum kanserleri oluşumu hakkında genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin aydınlatılmasında çok önemli ipuçları verebilir.

KAYNAKLAR

1. Farber E. (1984). Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals: G. H. A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res*; 44: 5463–74.
2. Murray K. R. (1996). Harper'ın Biyokimyası, Zenobiyotiklerin Metabolizması, S: 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. İ.Ü Cerrah Paşa
6. Karahasanoğlu, T. Kolorektal Kanserler: Tanı ve Cerrahi Tedavi. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fak. Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. (2011).s 271–279.
7. F.Willard, PhD Thompson Thompson Genetics in Medicine :2005
8. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2011.
9. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25:585-621.
10. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345:458-460.
11. Hahn W. Role of Telomeres and Telomerase in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2034-2043.
12. Shay JW, Bachetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:787-791.
13. Zhang, L., Guo, L., Peng, Y., Chen, B. (2006). Expression of TSTAR gene is associated with regulation of telomerase activity in human colon cancer cellline HCT116. *World J. Gastroenterol.* 12: 4056-4060.
14. Cong, Y. S., Woodring, E., Shay, J. W. (2002). Human telomerase and its regulation. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 66: 407-425.
15. Liu, L., Lai, S., Andrews, L. G., Tollefsbol, T. O. (2004). Genetic and epigenetic modulation of telomerase activity in development and disease. *Gene.* 340: 1-10.

16. Jin G, Xu L, Shu Y, Tian T, Liang J, Xu Y, Wang F, Chen J, Dai J, Hu Z, Shen H. 2009. Common genetic variants on 5p15.33 contribute to risk of lung adenocarcinoma in a Chinese population. *Carcinogenesis* 30(6):987–990.
17. Landi MT, Chatterjee N, Yu K, et al. 2009. A genome-wide association study of lung cancer identifies a region of chromosome 5p15 associated with risk for adenocarcinoma. *Am J Hum Genet* 85(5):679–691.
18. Mirabello L, Yu K, Kraft P, et al. 2010. The association of telomere length and genetic variation in telomere biology genes. *Hum Mutat* 31(9):1050–1058.
19. Petersen GM, Amundadottir L, Fuchs CS, et al. 2010. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet* 42(3):224–228.
20. Rafnar T, Sulem P, Stacey SN, Geller F, et al. 2009. Sequence variants at the TERT-CLPTM1L locus associate with many cancer types. *Nat Genet* 41(2):221–227.
21. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, et al. 2009. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet* 41(8):899–904. Svenson U, Roos G. 2009. Telomere length as a biological marker in malignancy. *Biochim Biophys Acta* 1792(4):317–323.
22. Wang Y, Broderick P, Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. 2010. Role of 5p15,33 (TERT-CLPTM1L) 6p21,33 and 15q25,1 (CHRNA5- CHRNA3) Variation on lung cancer risk in never-smokers. *Carcinogenesis* 31(2):234–23
23. Eissa S, Labib R, Mourad S. Comparison of Telomerase Activity And Matrix Metalloproteinase Đ9 in Voided Urine And Bladder Wash Samples As A Useful Diagnostic Tool For Bladder Cancer. *European Urology* 2003; 44: 687- 4.
24. Başaran A.:Telomer-Telomeraz ve H¼cre Yaşlanması Denizli Tıbbi Biyoloji Kongre zet Kitabı, 2000.40-41
25. Blackburn E.H.:Telomerases, *Annu.Rev.Biochem.*,1992.61:113-129
26. Atlı K, Bozcuk AN. Telomerler ve H¼resel Yaşlanma. *Geriatrici* 2002:111-

27. Blackburn E. Structure and Function of Telomeres. *Nature* 1991; 350; 569-72
28. Atlı, K., Bozcuk, N., 2002. Telomer ve Hücresel Yaşlanma, *Turkish Journal of Geriatrics ,Geriatrici*, 5 (3): 111-114.
29. Güneş, H.V., 2003. Moleküler Hücre Biyolojisi, Osmangazi Üni. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Eskişehir 1. Baskı, 75-82.
30. Liu ve ark., 2004; Dong ve ark., 2005.
31. National Human Genome Research Institute
(<http://www.genome.gov>)
32. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Telomer>. Erişim tarihi: 04.12.2010.
33. Dikmen G, Mender İ, Doğan P. Telomer disfonksiyonu sonucu görülen hastalıklar. *Hacettepe Tıp Der.* 2008; 39:163-167
34. Rubelj I, Vondracek Z. Stochastic mechanism of cellular aging – abrupt telomere shortening as a model for stochastic nature of cellular aging. *Theor. Biol.* 1999; 197, 425–438.
35. Neumann AA, Reddel RR. Telomere maintenance and cancer ? look, no telomerase. *Nature Reviews Cancer* 2. 2002; 879-884.
36. Karlseder J, Smogorzewska A, de Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science* 2002; 295, 2446–2449.
37. Griffith J, Bianchi A, de Lange T. TRF1 promotes parallel pairing of telomeric tracts in vitro. *J. Mol. Biol.* 1998, 278, 79–88.
38. Sbodio JI, Chi NW. Identification of a tankyrase-binding motif shared by IRAP, TAB182, and human TRF1 but not fare TRF1. NuMA contains this RXXPDG motif and is a novel tankyrase partner. *J. Biol.Chem.* 2002; 277, 31887–31892.
39. Hanaoka S, Nagadoi A, Nishimura Y. Comparison between TRF2 and TRF1 of their telomeric DNA-bound structures and DNA-binding activities. *Protein Sci.* 2005, 14, 119–130.

40. Van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects humantelomeres from end-to-end fusions. *Cell* 1998; 92, 401–413.
41. O'Connor MS, Safari A, Liu D, Qin J, Songyang Z. The human Rap1 protein complex and modulation of telomere length. *J. Biol. Chem.* 2004; 279, 28585– 28591.
42. Dunham M.A, Neumann A.A, Fasching C.L, Reddel R.R. Telomere maintenance by recombination in human cells. *Nature Genetics* 2000; 26: 447-450
43. Ye JZ, Donigian JR, van Overbeek M, Loayza D, Luo Y, Krutchinsky AN, Chait BT, de Lange T. TIN2 binds TRF1 and TRF2 simultaneously and stabilizes the TRF2 complex on telomeres. *J. Biol. Chem.* 2004; 279, 47264–47271.
44. Ye JZ, Hockemeyer D, Krutchinsky AN, Loayza D, Hooper SM, Chait BT, de Lange T. POT1-interacting protein PIP1: a telomere length regulator that recruits POT1 to the TIN2/TRF1 complex. *Genes Dev.* 2004; 18, 1649–1654.
45. Ye JZ, de Lange T. TIN2 is a tankyrase 1 PARP modulator in the TRF1 telomere length control complex. *Nat. Genet.* 2004, 36, 618–623.
46. Veldman T, Etheridge KT, Counter CM. Loss of hPot1 function leads to telomere instability and a cut-like phenotype. *Curr. Biol.* 2004; 14, 2264–2270.
47. Wu L, Multani AS, He H, Cosme-Blanco W, Deng Y, Deng JM, Bachilo O, Pathak S, Tahara H, Bailey SM, Deng Y, Behringer RR, Chang S. Pot1 deficiency initiates DNA damage checkpoint activation and aberrant homologous recombination at telomeres. *Cell* 2006; 126, 49–62.
48. Hastie, N.D., Allshire, R.C., 1989. Human Telomeres: Fusion and Interstitial Sites, *TIG*, 5(10):326-330.
49. Miroğlu, Y., Telomer ve Telomeraz, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, Samsun, 4(2):41-48

50. Achi, M.V., Ravindranath, N. and Dym, M., 2000. Telomere length in male germ cells is inversely correlated with telomerase activity, Department of Cell Biology, Georgetown University Medical Center, Washington, District of Columbia, *Biol. Reprod.*, 63:591-598.
51. Prescott, J.C., Blackburn, E.H., 1999. Telomerase: Dr. Jekyll or Mr. Hyde, *Current Opinion in Genetics & Development*, 9: 373-388.
52. Avilion AA, Piatyszek MA, Gupta J, et al. Human telomerase RNA and telomerase activity in immortal cell lines and tumor tissues. *Cancer Res* 1996; 56:645-50.
53. Mergny J, Riou J, Mailliet P, et al. Natural and pharmacological regulation of telomerase. *Nucleic Acids Research* 2002; 30:839-65.
54. Lingner J, Hughes TR, Shevchenko A, et al. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science* 1997; 276:561-7.
55. Griffith, D.J., Corneau, L., Rosenfield, S., Stansel, R.M., Bianchi, A., Mossus, H., De Lange, T., 1999. Mammalian Telomeres as a Large Duplex Loop, *Cell*, 97:503- 514.
56. Pacini, F. et al. (2011) Telomerase and the endocrine system *Nat. Rev. Endocrinol.* doi:10.1038/nrendo.2011.52
57. Yan, G., 2014. Genetic variants in telomerase reverse transcriptase (TERT) and telomerase-associated protein 1 (TEP1) and the risk of male infertility, *elsevier, Gene* 534, 2014 139-143
58. Cheung, A.L., Deng, W., 2008. Telomere dysfunction, genome instability and cancer. *Front. Biosci.* 13, 2075–2090.
59. Melin BS, Nordfjaer K, Andersson U, Roos G (2012) hTERT cancer risk genotypes are associated with telomere length. *Genet Epidemiol* 36: 368–372.
60. McKay JD, Hung RJ, Gaborieau V, Boffetta P, Chabrier A, et al. (2008) Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet* 40: 1404–1406.
61. Petersen GM, Amundadottir L, Fuchs CS, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. (2010) A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet* 42: 224–228.

62. Rafnar T, Sulem P, Stacey SN, Geller F, Gudmundsson J, et al. (2009) Sequence variants at the TERT-CLPTM1L locus associate with many cancer types. *Nat Genet* 41: 221–227.
63. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, Malats N, Wu X, et al. (2010) A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 42: 978–984.
64. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, et al. (2009) Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. *Nat Genet* 41: 899–904.
65. Wang Y, Broderick P, Webb E, Wu X, Vijayakrishnan J, et al. (2008) Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet* 40: 1407–1409.
66. Atlı K, Bozcuk AN. Telomerler ve Hücresel Yaşlanma. *Geriatrics* 2002; 5: 111-4.
67. Dikmen G., Doğan P., *T Klinik Tıp Bilimleri* 2003, 23:334-341
68. <http://kolonkanseri.blogspot.com/p/kolorektal-kanser-nedir.html>
69. Yardım N, Mollahaliloğlu S, Bora Başara B. *Türkiyede Kanser Durumu ve Uluslararası Göstergeler İle Uyumun Değerlendirilmesi. İçinde: Türkiye’de Kanser Kontrolü.* Eds. Tuncer AM, Ozgul N, Olcayto E, Gultekin M. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Koza Matbaacılık, Ankara, 2009. p. 51-63
70. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2006.* *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
71. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html#survival>, 17.10.2011.
(<http://seer.cancer.gov/statfacts/>)
72. Boyle P and Leon ME. *Epidemiology of colorectal cancer.* *Br Med Bull* 2002;64:1-25.
73. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaşı Dairesi Başkanlığı Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezleri Yönetmeliği. *KSDB* 49, Ankara, 2008.
74. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanser İnsidansı,
(www.kanser.gov.tr.)

75. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002;94:2766-92.
76. Malazgirt Z. Kolon Kanseri Etyolojisi, Genel Cerrahi Nobel Tıp Kitapevi İstanbul; 1, 371-72;1996.
77. Topuz E, Aykan F.N. Sindirim Sistemi Kanserleri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 1998; 373-475.
78. Karahasanoğlu T. Kolorektal kanserler: Tanı ve cerrahi tedavi. Goksoy E, Uzunismail H, editorler. Gastrointestinal sistem hastalıklarında. İstanbul; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E. itimi Sempozyum Dizisi No: 23; 2001. s. 271-9.
79. Goral V. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. Güncel Gastroenteroloji 2003;7:32-40.
80. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-70.
81. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:127.
82. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis; results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:205-11.
83. Kendal WS, Nicholas G. A population-based analysis of second primary cancers after irradiation for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:333-9.
84. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131(11 Suppl):3109S-20S.
85. Foulkes WD, Bolduc N, Lambert D, Ginsburg O, Olien L, Yandell DW, Tonin PN, Narod SA. Increased incidence of cancer in first degree relatives of women with double primary carcinomas of the breast and colon. *J Med Genet*. 1996;33:534-539.
86. Potter JD., Hunter D. Colorectal Cancer: Epidemiology. In: Genetics of Colorectal Cancer. Eds: Potter JD, Lindor NM, Springer, USA, 2009. p.5-25.

87. Taşcıoğlu N, Taheri S, Saatci C, Ozkul Y. Gastrointestinal sistem kanserlerinde metilentetrahidrofolat reduktaz geni 677C→T polimorfizminin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2006;15(1): 41-45.
88. Eraslan E, Turkey C. Kolorektal kanser etyolojisi ve predispozan faktörler. Guncel Gastroenteroloji. 2007;11:19-26.
89. Polat MH, Caner M. Kolon kanserli hastalarda dermatoglikofik bulgular. Ege Tıp Dergisi. 2000;39:39-44.
90. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. N Engl J Med. 2000;343(2): 78-85.
91. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331:1669.
92. Rozen P, Fireman Z, Figer A, et al. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. Cancer 1987;60:248.
93. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). Gastroenterology 1998;115:7.
94. Kerber RA, Slattery ML, Potter JD, Caan BJ, Edwards SL. Risk of colon cancer associated with a family history of cancer or colorectal polyps: the diet, activity, and reproduction in colon cancer study. Int J Cancer 1998;78:157.
95. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 1996; 110:1020-7.
96. Pinol V, Andreu M, Castels Antoni, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, Prospective, nationwide study. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 16(1):39-45, January 2004.
97. Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. Am J Epidemiol 1998;148:761.

98. Slattery ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer—beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75.
99. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:483.
100. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916.
101. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664.
102. Burnstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993;73:13.
103. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110:331.
104. Velayos FS, Loftus EV, Jr, Jess T. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130:1941.
105. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451.
106. He J, Stram DO, Kolonel LN. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* 2010; 103:120.
107. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1679.
108. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10: 725-31.
109. Martinez ME, McPherson RS, Annegers JF, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 274-9.
110. Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003; 37: 1-24.
111. Burke CA, Bauer WM, Lashner B. Chemoprevention of colorectal cancer: slow, steady progress. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 :346-50.

112. Boyle P, Lanhman JS. ABC of colorectal cancer. *Epidemiology*. *BMJ* 2000; 321; 805-8.
113. Muro T, Bussey HJR, Morson B. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
114. Laeb I.A. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51:3075-9.
115. Rodriguez-Bigas MA, Stoler DL, Bertario I, et al. Colorectal cancer: How does it start? How does it metastasize? *Surg Oncol Clin N Am* 2000;9:643-52
116. Lengauer c, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998;396:643-9.
117. Orhan Kuran. *Systema Digestorum- Sindirim Sistemi, Ventriculus Gaster-Mide, Sistematik Anatomi*. Filiz kitapevi, Prof. Dr. Orhan Kural, editör 1983, sayfa: 388- 396.
118. Robbins, KC. *Basic Pathology*. Çeviri: Çevikbaş U. *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2000:487-489.
119. Erikoğlu M, Yol S, Tavlı Ş, Belviranlı M, Özer Ş, Pekin C, Kaynak A. Mide kanserleri: On beş yıllık deneyimlerimiz. *Genel Tıp Dergisi* 2005;15 (2): 71-75
120. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1995; 333: 32-4
121. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54:209-241.
122. Mercer DW, Robinson KE. Stomach. In: Courtney MT, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Textbook of Surgery* 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.1223-1277.
123. Li ZX, Kaminishi M. A comparison of gastric cancer between Japan and China. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):52-53.
124. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. *Int J Cancer*. 2009;125(3):666-673.
125. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009 Jan;3(1):29-32.
126. Alica F. Mide tümörleri: Cerrahi dersleri. Cilt II. İstanbul, Afa matbacılık, 1995, s: 201-202

127. Akbayır N. Etiyoloji ve patogenez, Mihmanlı M. (Ed) Mide kanseri ve cerrahi tedavisi, İstanbul, Avrupa tıp kıtapçılık. 2004, s: 61-63
128. Kapan M. Mide kanseri. Tanı ve cerrahi tedavi. Gastrointestinal sistem hastalıkları sempozyomu. 11 -12 Ocak 2001, İstanbul, sayfa 253-269
129. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003, 56: 1-9
130. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology* . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.205-240.
131. Tahara, E. Growth factors and oncogenes in gastrointestinal cancers: Genetic and epigenetic alterations and abnormal growth factor, cytokine network in gastric cancer. *Mol. Cell Bio. And M. Medicine*, 2nd ed. Vol 6 . Edited by Robert A. Meyers, 2005. Wiley-VCH Verlag GmbH&Co-KGaA, Weinheim
132. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16:1215
133. Causes and Risk Factors. ABTA (American Brain Tumor Association) resmi sitesi (info@abta.org), 4,18–20.
134. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0 (accessed Aug 2012), Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from (<http://globocan.iarc.fr>)
135. (http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf)
136. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanseri İnsidansı, www.kanser.gov.tr.
137. Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116:544.
138. Corn PG., El-Deiry WS. (2002). Derangement of growth and differentiation control in onkogenesis. *Bioessays* 1: 83-90.

139. Pucci B, Giordano A. (1999). Cell cycle and cancer. *Clin Ter.* 2:135-41.
140. Ekmekçi, O., Gen Polimorfizmi ve kansere yatkınlık, *Marmara Medical Journal* 2008;21(3);282-295
141. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al. Extension of lifespan by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279: 349-52
142. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012. 917:1-153
143. (<http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi>)
Dokumanlari/raporlar/Alkol_ve_Kanser.pdf
144. Lan, Q. 2013. Longer Telomere Length in Peripheral White Blood Cells
145. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2992- 3003.
146. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A metaanalysis. *Eur J Cancer.* 2006;42:216-227.
147. Migliore L, Migheli F, Spisni R, Coppede F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:1-19.
148. Pellatt, A., (2012), TERT's Role in Colorectal Carcinogenesis, molecular carcinogenesis, DOI 10.1002/mc.21885.
149. Li, G., Selected polymorphisms of GSTP1 and TERT were associated with glioma risk in Han chinese, *Cancer epidemiology* 36 (2012) 525-527
150. Nan, H., Genetic variants in telomere-maintaining genes and skin cancer risk, *Hum Genet* 2011 March; 129(3):247-253
151. Wei, R., Associated Between MUC5B And TERT Polymorphisms And Different İnterstitial Lung Disease Phenotypes, (2013).494-502
152. Feng, L., The GG Genotype Of Telomerase Reverse Transcriptase At Genetic Locus Rs2736100 Is Associated With Human Atherosclerosis Risk İn The Han Chinese Population,(2013).9.1-5
153. Myneni, A., Genetic Polymorphisms Of Tertand CLPTM1L And Risk Of Lung Cancer-A Case-Control Study İn A Chinese Population, *Lung Cancer* 80 (2013) 131-137
154. Yan, L., Genetic Variants İn Telomerase Transcriptase (TERT) And Telomerase-Associated Protein 1 (Tep1) And The Risk Of Male İnfertility, *Gene* 534 (2014) 139-143

155. Hofer, H., Association Of Genetic Variants Of Human Telomerase With Colorectal Polyps And Colorectal Cancer Risk, *molecular carcinogenesis* (2012) 51:176-182

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Gülçin Çağlayan
Doğum Yeri ve Tarihi	İstanbul, 17.01.1987
Medeni Hali	Bekâr
Yabancı Dil	İngilizce
Mesleği	Biyolog
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Biyokimya Anabilim Dalı, 58140-SİVAS
E-posta Adresi	gulcin-caglayan@hotmail.com

Eğitim Durumu

Lise	Gediktaş Lisesi, 2004
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2011
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2014
İş Tecrübesi	–

EK-1

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

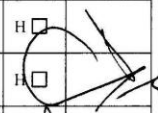
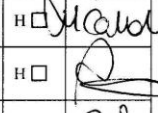
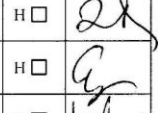
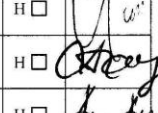
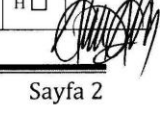




BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	TERT Polimorfizmi ile mide, kolon ve rektum kanserleri arasındaki ilişkinin incelenmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Yavuz Siliğ / Gülçin Çağlayan YL öğrencisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: 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"/>	

Handwritten signatures and initials are present below the form, including names like "Yavuz Siliğ", "Gülçin Çağlayan", and others.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

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"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2013-03/35	Tarih: 19.03.2013		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.			

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ayhan Koyuncu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Ayhan Koyuncu	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Saadetin Kılıçkap	Medikal Onkoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erol Kisli	Genel Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya Tokar	Periodontolog	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık Çançalar	Biyofizik ABD	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar	Biyostatistik ABD	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Köksal Deveci	Biyokimya Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ali Kaya	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji Uzmanı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Yrd. Doç. Dr. Fatih Kılıçlı	Endokrinoloji Bilim Dalı	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mutlu Doğan	Genel Cerrahi	Sivas Numune Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Engin Daşlı	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğret. Şemsettin Ağtaş,	Biyoloji Öğretmeni	Sivas Lisesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

EK-2
HASTA VE KONTROLLERE AİT SORGU FORMU

PROJE ÖZET BİLGİ No :		
Tarih :		
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		