



**MİDE KANSERİNDE NETRİN-1, RESEPTÖRLERİ NEOGENİN, UNC5B
VE TÜMÖR İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI**

Hülya KARA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA (ECZ) ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2024

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Hülya KARA

02/01/2024

MİDE KANSERİNDE NETRİN-1, RESEPTÖRLERİ NEOGENİN, UNC5B VE TÜMÖR İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Hülya KARA

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2024

ÖZET

Gastrointestinal sistemin önemli malign tümörlerinden olan mide kanseri küresel bir sağlık sorunudur ve kötü prognoz göstermektedir. Kanser altındaki yatan mekanizmaların aydınlatılması tanı ve tedavide önem taşımaktadır. Netrin-1 onkogen görevi görmektedir ve çeşitli kanserlerde ekspresyonu artmaktadır. Artan netrin-1 düzeyleri mide kanserinde hücre proliferasyonu ve invazyonu ile ilişkilendirilmektedir. Netrin-1-reseptör etkileşimi mide kanserinde sinyal yollarını teşvik etmede sinerjistik etki göstermektedir. Netrin-1'in reseptörleri UNC5B ve neogeninin ekspresyonu mide kanseri hücre hatlarında diğer netrin-1 reseptörlerine göre artış gösterirken, neogeninin yıkımı BGC823 hücrelerinin proliferasyon yeteneğini azaltmaktadır. Tümörün invazyonunda ve metastazında anahtar moleküller olan FAK ve MMP-9'un düzeylerinde meydana gelen değişiklikler mide kanserinin kötü prognozunda etkili olmaktadır. Bu tez kapsamında mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 düzeylerinin ölçümü ELISA kitleri kullanılarak yapılmıştır. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran yeni tanı almış ve herhangi bir tedavi başlanmamış 50 mide kanseri hastası ve rutin kontrol için hastaneye başvuran 50 sağlıklı kontrol çalışma grubunu oluşturmuştur. Mide kanseri hastalarında netrin-1, neogenin, UNC5B, FAK ve MMP-9 düzeyleri hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$). Mide kanserli hastalarda netrin-1 ile UNC5B ve FAK, sağlıklı kontrollerde netrin-1 ile neogenin düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Mide kanserinde artan serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 düzeylerinin bulunmasının yeni tanı ve tedavi seçeneklerinin oluşturulmasında etkili olabileceği düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 10103.11

Anahtar Kelimeler : Netrin-1, mide kanseri, neogenin, UNC5B, FAK, MMP-9

Sayfa Adedi : 122

Danışman : Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

INVESTIGATION OF NETRIN-1, ITS RECEPTORS NEOGENIN, UNC5B AND TUMOR-RELATED PARAMETERS IN GASTRIC CANCER

(M. Sc. Thesis)

Hülya KARA

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

January 2024

ABSTRACT

Gastric cancer, one of the significant malignant tumors of the gastrointestinal system, is a global health issue and exhibits a poor prognosis. Understanding the underlying mechanisms of cancer is crucial for diagnosis and treatment. Netrin-1 functions as an oncogene, and its expression increases in various cancers. Elevated levels of netrin-1 are associated with cell proliferation and invasion in gastric cancer. The interaction between netrin-1 and its receptors stimulates signaling pathways synergistically in gastric cancer. The expression of netrin-1 receptors UNC5B and neogenin increases in gastric cancer cell lines compared to other netrin-1 receptors, while neogenin knockdown reduces the proliferation ability of BGC823 cells. Changes in the levels of key molecules, FAK and MMP-9, involved in tumor invasion and metastasis, play a role in the poor prognosis of gastric cancer. In this thesis, the measurement of serum levels of netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK, and MMP-9 in gastric cancer patients was conducted using ELISA kits. A study group was formed, consisting of 50 newly diagnosed gastric cancer patients who had not started any treatment and had applied to the Medical Oncology outpatient clinic of Erzurum Regional Training and Research Hospital, along with a control group of 50 healthy individuals who visited the hospital for routine check-ups. Levels of netrin-1, neogenin, UNC5B, FAK, and MMP-9 in gastric cancer patients were found to be significantly higher in the patient group compared to the healthy control group (respectively, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.01$). In gastric cancer patients, a linear relationship was observed between netrin-1 and UNC5B and FAK, and in healthy controls, between netrin-1 and neogenin levels. The increased levels of serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK, and MMP-9 in gastric cancer suggest their potential role in the development of new diagnostic and treatment options.

Science Code : 10103.11

Key Words : Netrin-1, gastric cancer, neogenin, UNC5B, FAK, MMP-9

Page Number : 122

Supervisor : Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, benden bilgisini ve desteğini esirgememiş olan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ'e,

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım canım ablam Osmangazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü Dr. Öğr. Üyesi Deniz MERCAN'a,

Çalışmam sürecinde kendilerinden çok şey öğrendiğim, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Taylan TURAN'a,

Örneklerin toplanmasındaki katkılarından dolayı Uzm. Dr. Metin DEMİR'e, Erzurum Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji servisinin hemşire ve personellerine, laboratuvar personellerine, dahiliye polikliniği kan alma birimi hemşirelerine ve destek olan çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiksel verilerinin değerlendirilmesinde emeği geçen Atatürk Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Kamber Kaşali'ye,

Ankara yolculuğumda bana her zaman destek olan arkadaşlarım Dyt. Selin ve Uzm. Dr. Burak TİLKİ'ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı kapsamında katkı sağlayan TÜBİTAK' a,

Her zaman yanımda olan ve her koşulda sevgisiyle beni destekleyen canım annem Fatma KARA'ya, babam Mustafa Hikmet KARA'ya ve kardeşlerim Deniz ve Barış KARA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Bu yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (GÜBAP) tarafından TYL-2022-7465 kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Mide Anatomisi	5
2.2. Mide Kanseri.....	6
2.1.1. Mide kanseri sınıflandırılması	7
2.1.2. Mide kanseri risk faktörleri	14
2.3. Netrin Protein Ailesi.....	19
2.4. Netrin-1 ve Yapısı	21
2.5. Neogenin ve UNC5B Reseptörleri	22
2.6. Netrin-1 ve Kanser	24
2.7. Netrin-1 ve Apoptoz.....	26
2.8. Netrin-1 ve Anjiyogenez	31
2.9. Fokal Adezyon Kinaz (FAK).....	32
2.10. Matriks Metalloproteinaz-9.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	37
3.2. Kullanılan Kimyasallar	37

	Sayfa
3.3. Kullanılan Ticari ELISA Kitleri	37
3.4. Hasta-Kontrol Grubu ve Etik Kurul Onayı	37
3.4.1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun içleme ve dışlama kriterleri ...	38
3.5. Kan Numunelerinin Toplanması.....	39
3.6. ELISA Ölçümleri	39
3.6.1. Serum netrin-1 ölçümü	39
3.6.2. Serum UNC5B ölçümü	42
3.6.3. Serum neogenin ölçümü	44
3.6.4. Serum FAK ölçümü	46
3.6.5. Serum MMP-9 ölçümü.....	49
3.7. Mide Kanserinde Prognostik Faktörlerin Sınıflandırılması	51
3.8. İstatistiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	89
KAYNAKLAR.....	93
EKLER	115
EK-1. Etik Kurul Onayı	116
EK-2. Hasta Anket Formu	118
EK-3. Sağlıklı Gönüllü Anket formu	119
ÖZGEÇMİŞ.....	121

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Mide kanserinde TNM evrelemesi	12
Çizelge 2.2. AJCC 2017 sınıflaması, pTNM değerlerine göre evreleme	13
Çizelge 3.1. Netrin-1 standart konsantrasyonlarının absorbands değerleri	40
Çizelge 3.2. Serum netrin-1 için gün içi tekrarlanabilirlik	41
Çizelge 3.3. Serum netrin-1 için günler arası tekrarlanabilirlik	42
Çizelge 3.4. UNC5B standart konsantrasyonlarının absorbands değerleri	43
Çizelge 3.5. Serum UNC5B için gün içi tekrarlanabilirlik	44
Çizelge 3.6. Serum UNC5B için günler arası tekrarlanabilirlik	44
Çizelge 3.7. Neogenin standart konsantrasyonlarının absorbands değerleri	45
Çizelge 3.8. Serum neogenin için gün içi tekrarlanabilirlik	46
Çizelge 3.9. Serum neogenin için günler arası tekrarlanabilirlik	46
Çizelge 3.10. FAK standart konsantrasyonlarının absorbands değerleri	47
Çizelge 3.11. Serum FAK için gün içi tekrarlanabilirlik	48
Çizelge 3.12. Serum FAK için günler arası tekrarlanabilirlik	49
Çizelge 3.13. MMP-9 standart konsantrasyonlarının absorbands değerleri	50
Çizelge 3.14. Serum MMP-9 için gün içi tekrarlanabilirlik	51
Çizelge 3.15. Serum MMP-9 için günler arası tekrarlanabilirlik	51
Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri	53
Çizelge 4.2. Hasta grubu dağılımı	54
Çizelge 4.3. Mide kanserli hastalarda ölçülen serum parametrelerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi	58
Çizelge 4.4. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi	59
Çizelge 4.5. Mide kanserli hastalarda ölçülen serum parametrelerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi	59

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.6. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi.....	60
Çizelge 4.7. Mide kanserli hastalarda ölçülen serum parametrelerinin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi	61
Çizelge 4.8. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi	62
Çizelge 4.9. Mide kanseri hastalarında ölçülen serum parametrelerinin sigara kullanma durumuna göre değerlendirilmesi	63
Çizelge 4.10. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin sigara kullanma durumuna göre değerlendirilmesi.....	63
Çizelge 4.11. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin ailede kanser öyküsü durumuna göre değerlendirilmesi	64
Çizelge 4.12. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin ailede kanser öyküsü durumuna göre değerlendirilmesi	65
Çizelge 4.13. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin ECOG performans skoruna göre değerlendirilmesi	65
Çizelge 4.14. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin tümör boyutuna göre değerlendirilmesi	66
Çizelge 4.15. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin tümör tipine göre değerlendirilmesi.....	67
Çizelge 4.16. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin etkilenen mide bölümüne göre değerlendirilmesi.....	68
Çizelge 4.17. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin tümör farklılaşmasına göre değerlendirilmesi	69
Çizelge 4.18. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin lenfatik metastaz durumuna göre değerlendirilmesi.....	70
Çizelge 4.19. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin uzak metastaz durumuna göre değerlendirilmesi	70
Çizelge 4.20. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin TNM evresine göre değerlendirilmesi	71
Çizelge 4.21. Mide kanserli hastalarda ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar	72
Çizelge 4.22. Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar	76

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Mide anatomisi	5
Şekil 2.2. Netrinlerin şematik gösterimi.	20
Şekil 2.3. Netrin-1' in yapısı.....	22
Şekil 2.4. Netrin-1 ve immünoglobulin süper ailesi reseptörleri	23
Şekil 2.5. İntrensek ve ekstresek apoptotik yol	28
Şekil 2.6. Netrin reseptörlerinden pro-apoptotik sinyal yolları	29
Şekil 2.7. UNC5B tarafından indüklenen proapoptotik sinyal	30
Şekil 2.8. MMP-9'un yapısı.....	34
Şekil 3.1. Standart Netrin-1 kalibrasyon grafiği.....	41
Şekil 3.2. Standart UNC5B kalibrasyon grafiği	43
Şekil 3.3. Standart Neogenin kalibrasyon grafiği	45
Şekil 3.4. Standart FAK kalibrasyon grafiği	48
Şekil 3.5. Standart MMP-9 kalibrasyon grafiği.....	50
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu serum netrin-1 değerleri	55
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubu serum UNC5B değerleri	56
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubu serum neogenin değerleri	56
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubu serum FAK değerleri	57
Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubu serum MMP-9 değerleri	57
Şekil 4.6. Hasta grubu Netrin-1-UNC5B korelasyon saçılım grafiği	72
Şekil 4.7. Hasta grubu Netrin-1-FAK korelasyon saçılım grafiği	73
Şekil 4.8. Hasta grubu Neogenin-FAK korelasyon saçılım grafiği	73
Şekil 4.9. Hasta grubu UNC5B-FAK korelasyon saçılım grafiği.....	74
Şekil 4.10. Hasta grubu UNC5B-MMP-9 korelasyon saçılım grafiği	74
Şekil 4.11. Hasta grubu Netrin-1-MMP-9 korelasyon saçılım grafiği.....	75
Şekil 4.12. Hasta grubu Neogenin-MMP-9 korelasyon saçılım grafiği	75

Şekil	Sayfa
Şekil 4.13. Kontrol grubu Netrin-1-Neogenin korelasyon saçılım grafiği	76
Şekil 4.14. Kontrol grubu Netrin-1-FAK korelasyon saçılım grafiği	77
Şekil 4.15. Kontrol grubu UNC5B-FAK korelasyon saçılım grafiği.....	77



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

μL	Mikrolitre
dk	Dakika
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
L	Litre
mL	Mililitre
mm	Milimetre
m ²	Metrekare
ng	Nanogram
nm	Nanometre
sn	Saniye

Kısaltmalar

Açıklama

ADD	Addiction/Dependence Domain (Bağımlılık Alanındaki Bağımlılık Alanı)
AKT	Protein Kinaz B
APC	Adenomatous Polyposis Coli (Adenomatöz Polipozis Koli)
APO-1	Apoptosis Antigen 1 (Apoptoz Antijeni 1)
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
APAF-1	Apoptotic Protease Activating Factor 1 (Apoptotik Proteaz Aktive Edici Faktör 1)
A2BR	Adenosine A2B Receptor (Adenozin A2B Reseptörü)

Kısaltmalar**Açıklama**

BAK	Bcl-2 Homologous Antagonist Killer (Bcl-2 Homolog Antagonist Öldürücü)
BAX	Bcl-2 Associated X Protein (Bcl-2 İlişkili X Proteini)
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2 (B Hücre Lenfoma-2)
BRCA1	Breast Cancer Genes 1 (Meme Kanseri Geni 1)
BRCA2	Breast Cancer Genes 2 (Meme Kanseri Geni 2)
DAPK	Death Associated Protein Kinase (Ölümle İlişkili Protein Kinaz)
DCC	Deleted in Colorectal Cancer (Kolorektal Kanserde Silinen)
DD	Death Domain (Ölüm Alanı)
DR4 (TRAILR1)	Death Receptor 4 (Ölüm Reseptörü 4) (TRAIL Reseptörü 1)
DR5 (TRAILR2)	Death Receptor 5 (Ölüm Reseptörü 5) (TRAIL Reseptörü 2)
DSCAM	Down Syndrome Cell Adhesion Molecule (Down Sendromu Hücre Adhezyon Molekülü)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr Virüsü
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzime Bağlı İmmünosorben Yöntem)
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase (Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz)
ESM	Ekstrasellüler Matriks
FADD	Fas-Associated Protein With Death Domain (Fas ile İlişkili Ölüm Alanı Proteini)
FAK	Focal Adhesion Kinase (Fokal Adezyon Kinaz)
FAP	Familial Adenomatous Polyposis (Familyal Adenomatöz Polipozis)

Kısaltmalar	Açıklama
FasL	Fas Ligand
GPI	Glycosylphosphatidylinositol (Glikozilfosfatidilinositol)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)
LRRC4	Leucine-Rich Repeat Containing 4 (Lösin-Zengin Tekrar İçeren Protein 4)
LRRC4C	Leucine-Rich Repeat Containing 4C (Lösin-Zengin Tekrar İçeren Protein 4C)
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (Mukozayla İlişkili Lenfoid Doku)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz)
MCAM	Melanoma Cell Adhesion Molecule (Melanoma Hücre Adezyon Molekülü)
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MOMP	Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization (Mitokondriyal Dış Zar Geçirgenliği)
Muc18	Müsin18
NO	Nitrik Oksit
NRAGE	Neurotrophin Receptor-Interacting MAGE Homolog (Nörotrofin Reseptörü Etkileşimli MAGE Homoloğu)
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase (Fosfoinositid-3 Kinaz)
PP2A	Protein Phosphatase 2A (Protein Fosfataz 2A)
RGD	Arginyl-Glycyl-Aspartic acid (Arginil-Glisil- Aspartik Asit)
RGM	Repulsive Guidance Molecule (İtici Rehberlik Molekülü)
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (Metalloproteinaz Doku İnhibitörü)

Kısaltmalar**Açıklama**

TNF	Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktörü)
TNFR	Tumor Necrosis Factor Receptor (Tümör Nekroz Faktörü Reseptör)
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
TP53	Tümör Proteini 53
TRADD	Tumor Necrosis Factor Receptor Type 1- Associated Death Domain Protein (Tümör Nekroz Faktör Reseptörü Tip 1 ile ilişkili Ölüm Alanı Proteini)
TRAIL	TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TNF ile ilişkili Apoptozu İndükleyen Ligand)
UICC	Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Örgütü)
UNC-5	UnCoordinated-5 (Koordine edilmemiş-5)
UNC-6	UnCoordinated-6 (Koordine edilmemiş-6)
UNC5H	UnCoordinated-5 Homologues (Koordine edilmemiş Homologları)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Mide kanseri küresel bir sağlık sorunu olup insidansı coğrafi konum, ırk, cinsiyet ve sosyoekonomik durum gibi çeşitli faktörlere göre büyük farklılıklar göstermektedir [1]. Mide kanserinde yeni vakaların %50'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. En yüksek ve düşük riskli popülasyonlar arasında 15-20 kat risk farkı bulunmaktadır [2]. 2020'de 1,0 milyon (%5,6) yeni mide kanseri vakası ve 0,7 milyon (%7,7) kanser ölümü olduğu bildirilmiştir [3]. Mide kanseri erkeklerde kadınlara göre daha sık görülürken (2:1), en yaygın tanı yaşı 60'tır [4]. Nitritler ve tuzlu gıdalar gibi diyet faktörlerinin yanı sıra, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu mide kanserinin bilinen önemli bir nedenidir. Gelişmiş gıda saklama teknikleri ve *H. pylori* tedavisi ile mide kanseri oranları günümüzde nispeten azalmıştır. Bununla birlikte, kötü prognoza sahip olan proksimal mide kanserlerinin oranı artış göstermektedir [5]. Mide kanserinde sağkalım oranları düşüktür ve sağkalımını belirleyen en önemli prognostik faktör tanı anındaki evredir [6]. Tümörün evresi, tedavinin etkinliğini ve tedavi stratejisini belirlemektedir [7]. Tedavinin temel dayanağı küratif rezeksiyon olmaya devam etmekle birlikte çeşitli perioperatif tedaviler lokal ileri evre mide kanserli hastalarda sağkalımı %10-15 oranında arttırmaktadır [8].

Çeşitli tümörlerde onkogen görevi gören netrin-1 embriyonik gelişim sırasında aksonal rehberlik ve hücre migrasyonu ile ilgili güçlü bir kemotaktik molekül olarak tanımlanan, laminin benzeri protein ailesinin bir üyesidir. Netrin-1, kolorektal kanserde silinen (DCC), koordine edilmemiş 5 homolog (UNC5H) aile üyeleri (UNC5A, UNC5B, UNC5C ve UNC5D), neogenin, Down sendromu hücre adezyon molekülü (DSCAM), adenosin A2B reseptörü (Adora2b, A2BR), CD146 ve integrin alt birimleri reseptörlerine bağlanarak çekici veya itici bir faktör olarak işlev görmektedir. Çalışmalar netrin-1'in anjiyogenez, inflamasyon, dokunun yeniden şekillenmesi ve kanserin düzenlenmesinde kapsamlı bir şekilde yer alabileceğini ortaya koymaktadır [9]. Bu bağlamda çeşitli kanserlerde netrin-1'in biyobelirteç olabileceği bildirilmektedir [10]. Mide kanseri dokularında artan netrin-1 düzeyleri bildirilirken, bu artış kanser hücrelerinin proliferasyonu, invazyonu ve metastazı ile ilişkilendirilmektedir [11, 12]. İleri evre mide kanseri hastalarında artmış serum netrin-1 düzeylerinin kemoterapi ile azaldığı gösterilmiştir [13].

Netrin-1'in DCC ve UNC5B'ye bağlanması mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), fosfoinositid-3 kinaz (PI3K), Rac ve Rho kinaz, Src kinaz, fokal adezyon kinaz (FAK) ve diğer birçok sinyal yolunu aktive etmektedir [14]. Netrin-1-reseptör etkileşimi nöronal migrasyon, akson rehberliği, hücre adezyonu, anjiyogenez, lökosit migrasyonunun inhibisyonu, inflamasyonun baskılanması, hücre sağkalımı, karsinogenez ve vasküler endotel hücre fonksiyonunda rol almaktadır [14, 15]. Netrin-1 reseptörü olan neogeninin hücreden hücreye tanıma, doku büyümesinin düzenlenmesi, hücresel farklılaşma, hücre migrasyonu, apoptoz ve anjiyogenezde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir [16]. Tümörlerde neogeninin netrin-1 ile bağlanmasının medulloblastom ve mide kanserinde tümör hücresi invazyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir [12, 17]. Mide kanseri hücre hatlarında neogenin ve UNC5B'nin artan ekspresyonu gösterilirken, neogeninin tümör proliferasyonu ve invazyonunda rol alabileceği bildirilmiştir [11]. Artan neogenin düzeylerinin mide kanseri hücrelerinin proliferasyonu ve ilerlemesinde pozitif etki gösterdiği bulunmuştur [18].

FAK, integrin aracılı sinyal transdüksiyonlarında kritik roller oynayan ve diğer hücre yüzeyi reseptörleri tarafından sinyal yoluna katılan sitoplazmik tirozin kinazdır [19]. FAK çeşitli hücre tiplerinde hücresel adezyonu, hareketliliği, proliferasyonu ve hayatta kalmayı düzenlemektedir [20]. Yapılan çalışmalarda yumurtalık, boyun, meme, kolorektal, mide, akciğer, mesane ve özofagus kanserleri dahil olmak üzere çeşitli insan malignitelerinde artan FAK ekspresyon seviyeleri bildirilmiştir [21, 22]. FAK'ın ayrıca hücre sağkalımı, proliferasyon, invazyon, anjiyogenez ve DNA hasar onarımı gibi temel biyolojik süreçlere katılarak kanserin ilerlemesi ve metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [23]. Mide kanseri dokusunda FAK düzeylerinde artış olduğu bildirilirken [24], FAK ekspresyonunun mide kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [22].

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gelişim, yara iyileşmesi, dokuların yeniden şekillenmesi, organ morfogenezi, hücre-hücre etkileşimi, hücre migrasyonu, anjiyogenez, tümör büyümesi vb. dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rollere sahiptir [25]. MMP'ler 20'den fazla farklı üyeden oluşan çinko bağımlı endopeptidaz ailesidir. MMP'ler ekstraselüler matriksin proteolitik

yıkımında rol oynamaktadır [26]. MMP-9 kanser hücresi invazyonu, metastazı ve anjiyogenezinde etkilidir [27]. MMP-9 tümör invazyonu ve metastaz için gerekli olan jelatin ve tip IV, V, XI ve XVI kollajenlerinin degradasyonuna neden olmaktadır [28]. Mide kanserinde MMP-9'un ekspresyon düzeylerinin arttığı, bu artışın tümör invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [29, 30]. MMP-9 serum düzeylerinin mide kanserinin erken tespiti ve ilerlemesinde prediktif bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür [31].

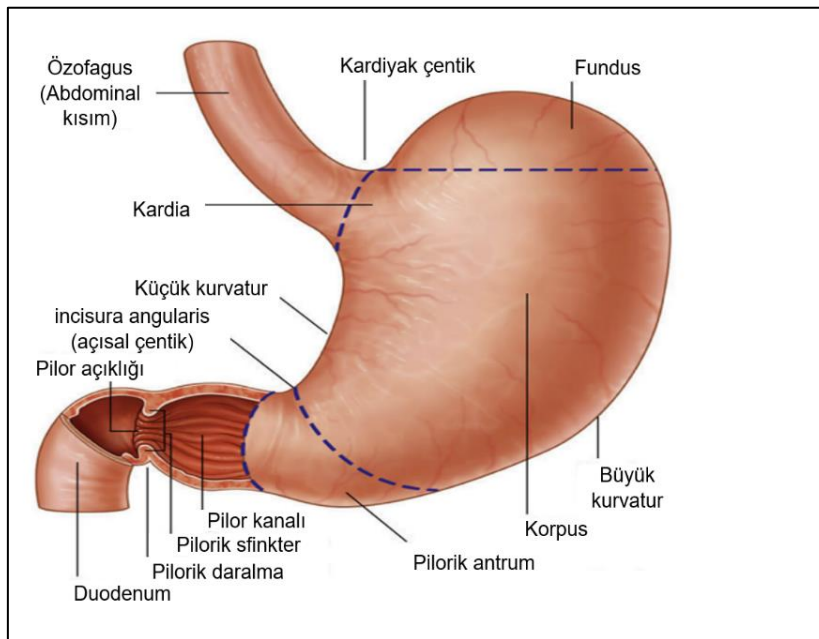
Bu tez çalışması kapsamında mide kanserinde netrin-1, netrin-1 reseptörleri olan neogenin ve UNC5B ile tümör ilişkili parametreler olan FAK ve MMP-9' un serum düzeylerinin ölçülerek mide kanseri ile olası ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Anatomisi

Mide, özofagusun alt ucunda orta hattın yaklaşık 25 mm solunda, onuncu ve on birinci torasik omurlar arasında bir seviyede başlamaktadır. Birinci ve ikinci bel omurları arasında bir seviyede orta hattın sağına bulunan pilorda sona ermektedir [32].

Mide makroskopik düzeyde kardial, fundus, korpus ve pilor olmak üzere dört anatomik bölgeye ayrılmaktadır. Özofagus midenin kardial bölgesine, pilor bölgesi ise ince bağırsağa açılır [33]. Fundus, kardial seviyesinin yukarısına doğru çıkıntı yapan mide kısmını oluşturur. Küçük kurvatur midenin sağ kenarını, büyük kurvatur ise sol kenarını oluşturur. Midenin küçük kurvaturundaki çentik incisura angularis adını alır. Korpus, kardiadan açılal çentik seviyesine kadar uzanır. Midenin en büyük ve şişkin bölümü olup hidroklorik asit (HCl) salgılayan parietal hücreleri içeren kısımdır. Midenin pilorik kısmı, incisura angularisten gastroduodenal bileşkeye kadar uzanır. Proksimalde pilor antrumunu ve distalde pilor kanalını içerir. Pilor kanalının distal ucunda, pilor ağzının hemen proksimalinde yer alan sfinkter kası bulunur (Şekil 2.1.) [34].



Şekil 2.1. Mide anatomisi [33]

Mide duvarı dört katmana ayrılır: mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza. Mide salgısı üreten hücreleri içeren mukoza gastrik lümeni kaplamaktadır. Submukoza, kollajen ve elastin liflerinden oluşan yoğun bağ dokusu iskeletini sağlamaktadır. Lenfositler, plazma hücreleri, arterioller, venüller, lenfatikler ve submukozal pleksus da submukoza içinde yer almaktadır. Üçüncü doku tabakası olan muskularis propria; longitudinal, sirküler ve oblik olmak üzere üç düz kas tabakasından oluşmaktadır. Midenin son tabakası, visseral peritonun devamı olan serozadır [35].

2.2. Mide Kanseri

Mide kanseri dünya çapında önemli bir kanser olmaya devam etmektedir ve 2020'de bir milyondan fazla yeni vakadan ve tahmini 769.000 ölümden sorumlu olup, insidans açısından beşinci ve ölüm oranı açısından dördüncü sırada yer almaktadır. Erkeklerde tanı oranları kadınlara göre 2 kat daha fazladır [36]. Mide kanseri 50 yaşından önce nadir görülmektedir, risk yaşamın altıncı ve yedinci dekatlarında yüksek insidans oranlarıyla, artan yaşla birlikte istikrarlı bir şekilde yükselmektedir [37]. Hastalığın görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre dağılım farklılığına sahiptir. Doğu Asya, Orta ve Doğu Avrupa ve Güney Amerika' da mide kanseri insidansı yüksek oranlardayken Afrika ve Kuzey Amerika'da en az orandadır [38].

H. pylori, Epstein-Barr virüsü (EBV), kronik gastrit, diyet ve bazı genetik değişiklikler mide kanseri gelişiminde risk faktörlerini oluşturmaktadır [39]. Mide kanserinin nedenini araştıran çalışmalarda özellikle *H. pylori* enfeksiyonu rolünün ortaya çıkarılması, hastalık insidans ve mortalitesinin azalmasına başarılı bir şekilde yardımcı olmuştur [40]. Gıdaların korunması ve depolanmasındaki gelişmeler azalmadaki bir diğer önemli faktördür [41]. Diyet ve sosyoekonomik koşulların tanınması da riski önlemede etkilidir [42].

Mide kanseri tanısı Asya ülkelerindeki hastalarda Asya dışındaki ülkelere göre daha erken bir aşamada konmaktadır. Mide kanseri insidansının Batı ülkelerinden çok daha yüksek olduğu Japonya ve Kore'de mide kanseri taraması rutin olarak

yapılmaktadır. Mide kanseri gelişen hastalarda genellikle kilo kaybı, disfaji, dispepsi, kusma, erken doyma ve demir eksikliği anemisi gibi semptomlar görülmektedir [43]. Tanıda kriter olan endoskopi, mide mukozasının doğrudan gözle incelenmesi ve biyopsi alınmasına imkan vererek histolojik değerlendirmenin yapılabilmesini sağlamaktadır [44].

Genel olarak mide kanseri kısmen erken tümör evrelerinde spesifik semptomların olmaması, hastalığın ileri evrelerde sıklıkla saptanması ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeni ile kötü bir prognoza ve diğer yaygın hastalıklardan daha yüksek bir ölüm-vaka oranına sahiptir [45]. Hastaların hayatta kalma oranları dünya çapında %30 civarındadır, özellikle 5 yıllık sağkalımı etkileyen ana faktör hastalığın tanı anındaki evresidir. Erken evrelerde tespit edilen mide kanseri, yaklaşık %80'lik 5 yıllık bir hayatta kalma oranını sağlamaktadır. Avrupa'da mide kanserlerinin %20'sinden daha azı erken evrede teşhis edilmektedir [46]. İlerlemiş mide kanserinde aynı zamanda metastatik potansiyel de mevcut olabileceği için genel hastalık seyri kötüdür. Son yıllarda mide kanserli hastaların prognozunu iyileştirmek için çok sayıda araştırma yapılmış ve neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ve moleküler hedefli tedaviler etkili yöntemler haline gelmiştir [7].

2.1.1. Mide kanseri sınıflandırılması

Tümör lokalizasyonuna göre

Mide kanserleri pozisyona özgü olarak proksimal ve distal mide kanseri olmak üzere iki alt tipten oluşmaktadır. Proksimal mide kanserleri, merkezi kardial veya fundusu içerirken antrum veya pilordaki lezyonlar distal mide kanseri olarak tanımlanmaktadır [47].

İnvazyon derinliğine göre sınıflandırma

Mide kanseri invazyon derinliğine göre erken ve ilerlemiş karsinom olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Erken gastrik karsinomların makroskopik sınıflandırması

Erken gastrik karsinom, tümör boyutundan bağımsız olarak, lenf nodu metastazı olan veya olmayan mukoza ve/veya submukoza ile sınırlı invaziv karsinom olarak tanımlanmaktadır [48]. Erken mide kanseri için Japon Endoskopi Derneği tarafından önerilen sınıflandırma kullanılmaktadır ve erken mide kanserini üç makroskopik tipe ayırmaktadır [49].

- Tip I : polipoid form,
- Tip II : yüzeyel form,
- Tip II a (hafif yüksek), Tip II b (düz) ve IIc (deprese),
- Tip III : ekskave form [49].

İlerlemiş gastrik karsinomların makroskopik sınıflandırılması

Mide kanseri, ilk kez 1926' da makroskopik görüntü değerlendirmesinde Borrmann tarafından sınıflandırılmıştır [50]. İlerlemiş mide kanseri makroskopik bulgulara göre dört tipe ayrılmıştır:

- Borrmann Tip 1 : Bitişik mukozal dokudan keskin sınırları olan polipoid tümörler
- Borrmann Tip 2 : Kenarlarında keskin sınır ve yükselme olan ülserli karsinomlar
- Borrmann Tip 3: Sınırları belirsiz ve çevredeki duvara infiltrate olan ülserli karsinomlar
- Borrmann Tip 4: Yaygın infiltrasyonlu karsinomlar [51].

Diferansiyasyon derecesine göre

Adenokarsinomlar, glandüler farklılaşma derecesine göre saptanamayan (Grade x), iyi (Grade 1), orta (Grade 2), kötü (Grade 3) ve indifferansiye (Grade 4) alt tiplere ayrılmaktadır. Tümör içindeki glandüler yapıların oranı tümör kitlesinin %95'inden fazlasını oluşturuyorsa iyi diferansiye, %50-95 arasında ise orta diferansiye, %5-49 arasında ise kötü diferansiye olarak derecelendirilmektedir. Tübüler adenokarsinomlar genellikle derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak

kabul edilmektedirler. Taşlı yüzük hücreli karsinomlar tipik olarak kötü diferansiye grubunda değerlendirilmektedirler. Küçük hücreli karsinomlar tipik olarak derecelendirilmezler ve grade 4'e karşılık gelmektedirler [52].

Lauren sınıflaması

Lauren'ın kriterlerine göre mide karsinomu intestinal ve diffüz tip adenokarsinom olmak üzere iki ana histolojik alt tipe ayrılmış, daha sonra yaygın olmayan histoloji için sınıflandırılmayan tip eklenmiştir [53]. Mide tümörlerinin relatif sıklığı intestinal tip için yaklaşık %54, diffüz tip için %32 ve sınıflandırılmayan tip için %15'tir [54].

Diffüz tip kanserler, midenin stromasını diffüz olarak infiltre eden kohezif olmayan tümör hücrelerine sahiptir ve sıklıkla hiç ya da çok az gland oluşumu ile mide duvarının derin infiltrasyonunu sergilemektedirler. İntestinal tip kanserler, mikroskopik görünümde kolon mukozasına benzer gland oluşumu göstermektedir. Glandüler oluşum, infiltratif paternlerden ziyade genişleyerek büyüyen iyiden kötüye farklılaşmış tümörlere kadar değişiklik göstermektedir [55].

DSÖ sınıflaması

Mide kanserlerinin en yaygın histotipi, %90'ından fazlasını oluşturan mide adenokarsinomudur. Daha nadir görülen gastrik epitelyal maligniteler; skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, indiferansiye karsinom, gastroblastom ve nöroendokrin neoplazmlardır [56].

DSÖ' nün 2019 yılı sınıflandırmasına göre mide adenokarsinomunu beş ana gruba ayırmaktadır:

- Tübüler adenokarsinom
- Papiller adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Zayıf kohezif karsinom
- Mikst adenokarsinom

Tübüler adenokarsinom

Mide adenokarsinomlarının en yaygın alt tipidir (%45-64). İntraluminal müsin veya hücre döküntüsü ile kolumnar, küboidal veya düz morfolojiye sahip hücreler ile karakterize edilen, değişken çaplı dilate veya yarık benzeri dallanma tübüllerinden oluşmaktadır [56].

Papiller adenokarsinom (%2,7-9,9)

Genellikle ekzofitik büyüme paterni ve histolojik olarak fibrovasküler bağ dokusu çekirdekleri olan ve kolumnar veya küboidal hücrelerle kaplı uzun parmak benzeri yapılarla karakterizedir. İyi diferansiye histolojiye rağmen, bu varyant daha yüksek karaciğer metastazı riski ve kötü sağkalım ile ilişkilendirilmektedir [56].

Müsinöz adenokarsinom (%2,1-8,1)

Tümör alanının %50'sinden fazlasını oluşturan malign hücreler ve müsin havuzlarından oluşmaktadır [56].

Zayıf koheziv karsinom (%20-54)

Tek tek dağılmış veya küçük tümör hücre gruplarından oluşmaktadır. Kötü farklılaşma gösterir ve metastaz yapması kolaydır [57]. Taşlı yüzük hücreli fenotip ve diğer hücre tiplerini içermektedir [56].

Mikst adenokarsinom (% 6-22)

Glandüler ve zayıf kohezif olarak iki bileşenin varlığı ile karakterize edilmektedir [56].

TNM sınıflandırması

Tümör, nod ve metastaz (TNM) evreleme sistemi, mide kanseri hastalarını evreleme yöntemi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır ve multimodal tedavide en önemli referans olarak kabul edilmektedir. Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin

(AJCC) TNM sınıflandırması, dünya çapında mide kanseri evrelemesi için kullanılmaktadır [58].

AJCC/UICC evreleme sisteminde; T evresi, tümörün mide duvarına invazyon derinliği ve komşu yapılara uzanımı ile belirlenmektedir. N evresi, ilgili lenf nodlarının dahilini ve M evresi uzak metastaz olup olmadığını tanımlamaktadır (Çizelge 2.1., Çizelge 2.2.) [59].



Çizelge 2.1. Mide kanserinde TNM evrelemesi [59]

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez.
T0	Primer tümöre ait kanıt yok.
Tis	İn situ karsinom; lamina propriaya invaze olmayan intraepitelyal tümör
T1	Tümör lamina propriaya, muskularis mukoza ya da submukozaya invaze
T1a	Tümör lamina propriaya ya da muskularis mukozaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör visseral periton ya da komşu yapıları invaze etmeden subserozal konnektif dokuya penetre
T4	Tümör seroza (visseral periton) ya da komşu yapılara invaze
T4a	Tümör serozaya (visseral periton) invaze
T4b	Tümör komşu yapılara invaze
Bölgesel lenf nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N3a	7-15 bölgesel nod metastazı
N3b	16 ya da daha fazla bölgesel nod metastazı
Uzak metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemez
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Çizelge 2.2. AJCC 2017 sınıflaması, pTNM değerlerine göre evreleme [58]

Patoloji Raporunda TNM (pTNM)			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T4b	N0	M0
IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1	M0
	T4b	N2	M0
IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a	M0
	T4b	N3b	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1

2.1.2. Mide kanseri risk faktörleri

H. pylori enfeksiyonu

H. pylori gram negatif, hareketli, mikroaerofilik ve spiral şekilli bir bakteridir. Mide asidini nötralize eden güçlü bir üreaz ürettiği için midede yaşayabilen *H. pylori*, mide adenokarsinomu, kronik gastrit, peptik ülser ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma etkenidir [60]. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından *H. pylori* 1. grup kanserojen olarak sınıflandırılmıştır [61].

H. pylori günümüzde enfeksiyona bağlı kanserler için en yaygın etiyolojik ajan olarak kabul edilmektedir, küresel kanser yükünün %5,5'ini temsil etmektedir. *H. pylori* ile enfekte olan bireylerin çoğu yaşamları boyunca asemptomatik kalsa da esasında hepsinde kronik inflamasyon gelişmektedir. Enfekte bireyler arasında yaklaşık %10'unda peptik ülser hastalığı geliştiği, %1-3'ünün mide kanserine ilerlediği ve % 0,1'inde MALT lenfoması geliştiği belirtilmektedir [62].

Atrofik gastrit

Atrofik gastrit oksintik bezlerin intestinal metaplazi, psödopilorik metaplazi ve/veya fibrozis ile yer değiştirmesi ile karakterize kronik bir durumdur [63]. Mide mukozasının atrofisi, *H. pylori* enfeksiyonu ile ilişkili kronik gastrit, çevresel faktörler ve mide glandüler hücrelere yönelik otoimmünite gibi kronik süreçlerin sonucunda oluşabilmektedir [64]. Atrofik gastrit, gastrik intestinal metaplazi, displazi ve mide adenokarsinom dahil olmak üzere çok aşamalı kanser öncesi kaskadın başlangıcı olarak kabul edilmektedir [65].

İntestinal metaplazi

Metaplazi farklılaşmış bir hücre tipinin, normalde belirli bir dokuda bulunmayan başka bir olgun farklılaşmış hücre tipi ile değiştirilmesidir [66]. Midede intestinal metaplazi, bağırsak benzeri histolojik olarak glandüler yapıda değişiklikler, goblet hücreleri ve Paneth hücreleri gibi midede bulunmayan bağırsağa özgü soy hücrelerinin varlığı olarak tanımlanmaktadır [67]. İntestinal metaplazi başlangıçta antrum-korpus bileşkesinde özellikle incisura angulariste görülmektedir. Atrofi ve

metaplastik değişiklikler ilerledikçe, antrum ve korpusta yayılma eğilimi gösterirler ve sonunda displastik odaklar ortaya çıkabilmektedir [68].

Displazi

Gastrik displazi, lamina propria invazyonu olmaksızın mide epitelindeki kesin neoplastik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Displazi mimari atipi, nükleer ve sitoplazmik hücre özellikleri ve mitotik aktivite temelinde düşük veya yüksek dereceli olarak derecelendirilmektedir [69]. Lezyonun yüksek dereceli displazi olması durumunda, intramukozal karsinomu barındırma ve lenfatik invazyon riski artmaktadır [70]. Yüksek dereceli displazinin malign değişiklik oranının, ortalama 4 ila 48 aylık bir aralıkta %60 ila %85 arasında değiştii bildirilmektedir [71].

Mide ülseri

Mide ülseri, mide duvarında tüm mukozaya ve muskularis mukozaya nüfuz eden derin bir defektir. Ülser *H. pylori* enfeksiyonu, non steroid antiinflatuvar ilaçlar ve gastrik asit hipersekresyonu gibi zararlı faktörlerle mukozal savunma aşıldığında gelişmektedir [72]. Mide ülseri, mide kanseri ile ilişkilendirilmektedir [73]. Duodenal ülserli hastaların uzun vadede mide kanseri gelişme riskinin, mide ülseri olanlara göre önemli ölçüde daha az olduğu belirtilmektedir [74].

Mide polipleri

Mide polipleri, mide mukozası yüzeyinde çıkıntı yapan lümen lezyonları olarak tanımlanmaktadır [75]. Polipler genellikle asemptomatiktir ve %90'dan fazlası tesadüfen bulunmaktadır. Semptomatik polipler kanama, anemi, karın ağrısı veya mide çıkış obstrüksiyonu ile kendini gösterebilmektedir [76].

Mide poliplerinin tanı ve sınıflandırılmaları histolojik değerlendirmeye dayanmaktadır. Ayrıca patoloji, malignite için artan bir riske işaret eden displazinin varlığını veya yokluğunu önemli ölçüde tanımlamaktadır. Polipler mukoza bazlı (epitelyal) veya subepitelyal lezyonlar olarak sınıflandırılmaktadır [77]. Histomorfolojilerine göre epitel orijinli gastrik polipler hiperplastik polipler, adenomatöz polipler ve fundik bez polipleri olarak ayrılabilir [78].

Hiperplastik gastrik polipler nadiren neoplastik progresyona uğramaktadırlar (%1,5-2,1). Adenomlar mide adenokarsinomlarının öncüleridir ve sıklıkla atrofik gastrit zemininde ortaya çıkmaktadır. Malignite riski boyut ve histolojik alt tip ile ilişkilidir. 20 mm'den büyük ve villöz histolojiye sahip adenomların neoplastik ilerleme riski daha yüksektir (%28-40) [79].

Pernisiyöz anemi

Pernisiyöz anemi, B12 vitamininin emilimi için gerekli olan intrinsik faktör eksikliğine bağlı kobalamin eksikliğinden kaynaklanan bir makrositik anemidir. İntrinsik faktör eksikliği, atrofik gastrit varlığından kaynaklanmaktadır. Atrofik gastrit, oksintik mukoza ve parietal hücrelerin kaybına ve dolayısıyla hidroklorik asit sekresyonun ve intrinsik faktör sekresyonunun eksikliğine neden olmaktadır [80]. Pernisiyöz anemi epidemiyolojik ve biyolojik olarak intestinal tip mide adenokarsinomunun ve tip 1 mide karsinoidinin gelişimi ile bağlantılıdır [81].

Mide ameliyatı

Mide ameliyatından sonra mide kanseri riski artmaktadır. Risk, ilk ameliyatın nedenine ve ameliyatın türüne bağlıdır. Billroth II ameliyat prosedürü, Billroth I ameliyat prosedürü ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir risk taşımaktadır [82]. Benign hastalık için ilk mide ameliyatı ile mide stump kanseri gelişimi riskinin ameliyattan 30 yıl veya daha uzun süre sonra arttığı belirtilmektedir [83].

Diyet

Yüksek oranda tuzlanmış, salamura veya tütsülenmiş gıdaların yanı sıra kurutulmuş balık, et ve rafine karbonhidratların mide kanseri riskini önemli ölçüde artırdığı; lif, taze sebze ve meyvelerin ise mide kanseri riski ile ters orantılı olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [84]. Diyet tuzu, midede kanserojen etkilere neden olabilen N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin ile ilişkilendirilmektedir. İntragastrik bölgedeki yüksek tuz konsantrasyonları mukozal bariyeri tahrip edebilmektedir, bu da inflamasyona ve hasara, mide mukozasında yaygın erozyon ve dejenerasyona neden olabilmektedir. Bu semptomlar, artan değişiklikleri indükleyebilmekte ve

gıda kaynaklı kanserojenlerin etkilerini arttırabilmektedir. Mukozal hasar, farelerde ve insanlarda *H. pylori* kolonizasyonunu artırarak, mide kanseri riski ile ilişkili olan kronik gastrite yol açabilmektedir [85]. Ortalama on dört yıl boyunca izlenen 2476 denekten oluşan prospektif bir çalışma, atrofik gastritli *H. pylori*-pozitif deneklerde yüksek tuz alımı ile mide kanseri arasında 2,87' lik bir oranla anlamlı ilişki olduğunu göstermektedir [86].

N-nitrozo bileşikleri, mide karsinogenezinde rol oynayabilecek başka bir diyet faktörüdür. Nitratlar mide asidinde endojen olarak üretilmektedir ve N-nitrozo bileşik üretimine ve maruziyetine katkıda bulunmakta, mutajenler ve kanserojenler olarak kabul edilmektedirler [87].

Meyve ve sebzelerin karsinogenez sürecinde koruyucu rolü olabilecek karotenoidler, C vitamini, folat ve fitokimyasallar açısından zengin kaynaklar olduğu, mide kanseri oluşumuna karşı koruyucu olabileceği belirtilmektedir. C vitamini antioksidan görevi görmektedir ve mide ortamında üretilen reaktif oksijen türlerini nötralize etmektedir; midede kanserojen N-nitrozo bileşiğinin üretimini de engellediği bilinmektedir [88].

Diyet liflerinin potansiyel olarak kanserojen nitritleri nötralize ederek intragastrik konsantrasyonlarını azaltabileceği belirtilmektedir. Bir meta-analizde lif alımında günde 10 gramlık artış mide kanseri riskinde %44' lük azalma ile ilişkilendirilmiştir [89].

Sosyoekonomik faktörler

Düşük sosyal ekonomik düzey artmış mide kanseri insidansı ve düşük hayatta kalma oranları ile ilişkilendirilmiştir [90, 91].

Sigara ve alkol

Sigara kullanımı ile mide kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Küresel mide kanserlerinin %11'inin ve Avrupa'daki vakaların %17'sinin sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir [92]. 42 çalışmayı içeren bir meta-analizde sigara içenlerde mide kanseri riskinin yaklaşık 1,53 kat arttığını ve erkeklerde kadınlara göre daha

yüksek bir risk olduğu bildirilmiştir [93]. Alkol tüketimi ile ilgili bir meta-analizde yüksek alkol alımının artan mide kanseri riski ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [94].

Obezite

Çeşitli kanıtlar obezitenin endometriyal, pankreas, yemek borusu, böbrek, meme, prostat, kolorektal, safra kesesi ve tiroid dahil olmak üzere çeşitli kanserler için risk faktörü olduğunu göstermektedir. Mide kanseri de özellikle mide kardia adenokarsinomu vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkilendirilmiştir [95]. Yapılan bazı çalışmalarda normal kilodaki deneklerle karşılaştırıldığında aşırı kilolu veya obezitesi olan bireylerde mide kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir [96].

EBV

EBV ile ilişkili mide kanseri mide karsinomlarının yaklaşık %10' unu oluşturmaktadır ve ağırlıklı olarak proksimal midede lokalizedir. Tümör süpresör genlerin EBV tarafından yönlendirilen hipermetilasyonu ile mide mukozasında inflamatuvar değişiklikler, immün kaçış ve hücre döngüsü yollarındaki değişiklikler dahil olmak üzere birçok faktör tümör oluşumuna katkıda bulunmaktadır [97]. Mide kanseri vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada EBV ilişkili mide kanserinin daha düşük T ve N evresi (nodal durum) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [98].

Genetik faktörler

A kan grubu ile mide kanseri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar bildirilmiştir. Bir meta-analizde A kan grubu bireylerde mide kanseri riskinin, A grubu olmayan bireylere göre yüksek olduğu gösterilmiştir. O kan grubuna sahip bireylerde mide kanseri riskinin, O grubu olmayan bireylerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir [99].

Birinci derece akrabada mide kanseri tanısı alınmış pozitif aile öyküsü mide kanseri için bir risk faktörüdür [100]. Göreceli riskin büyüklüğü ülkeye ve çalışmaya göre % 2-10 arasında değişmektedir [101].

Hereditör diffüz mide kanseri genellikle oldukça invaziv diffüz tip tümör, geç prezentasyon ve kötü prognoz ile mide kanserinin nadir, otozomal dominant kalıtsal bir formudur [102]. Diffüz mide kanseri tüm sporadik mide kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluştururken, hereditör diffüz mide kanserinin tüm mide kanserlerinin yaklaşık %1-3'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir [103].

MMR genlerindeki baskın mutasyonlardan biri olan hereditör non-polipozis kolorektal kanserin varlığı ek endometriyal, yumurtalık, mide, üst ürotelyal, safra ve gliomlar gibi bir dizi kansere yatkınlığı arttırmaktadır [104].

Adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyonun neden olduğu, yüzlerce adenomatöz kolorektal polip ile karakterize olan Familial adenomatöz polipozis (FAP) sendromu ortalama 35 ila 40 yaşlarında kolorektal kansere doğru ilerlemektedir. Ayrıca FAP hastaları mide kanseri dahil diğer maligniteler açısından da risk taşımaktadırlar [105].

Li-Fraumeni sendromu, erken başlangıçlı mide kanseri de dahil olmak üzere kalıtsal tümör proteini 53 (TP53) gen mutasyonları nedeniyle genellikle 45 yaşından önce gelişen birkaç tümör tipini kapsamaktadır. TP53 mutasyonu taşıyan ailelerde mide kanseri görülme sıklığı %1,8 ile %4,9 arasında değişmektedir [106].

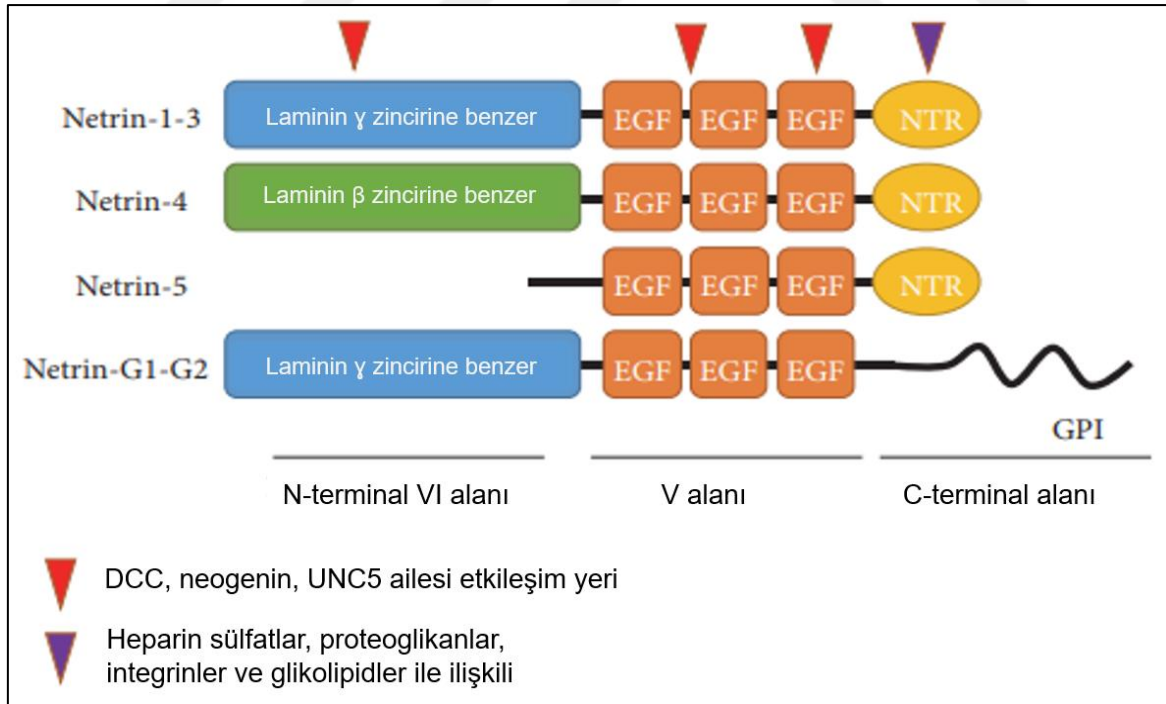
Tümör baskılayıcı genler meme kanseri geni 1 (BRCA1) ve meme kanseri geni 2 (BRCA2)'deki germ hattı mutasyonları, kadınları meme ve yumurtalık kanserine yatkın hale getirmektedir. Bu mutasyonların etkilediği risk altındaki bölgelerden biri de midedir. Otuzdan fazla çalışmanın meta-analizinde, BRCA1 veya BRCA2 taşıyıcılarında göreceli mide kanseri riskinin 1,69 olduğu gösterilmiştir [107].

2.3. Netrin Protein Ailesi

Netrin Sankristçe Netr kelimesinden türemiştir ve rehber anlamına gelmektedir. Netrinler, embriyogenez sırasında hücre ve akson migrasyonunu yönlendirmektedir [108]. Ayrıca netrinler; doku morfogenez, vasküler gelişim, kanser ve hücrenin hayatta kalması gibi diğer fonksiyonel rollerde de yer almaktadır [109].

Netrin ailesinin ilk bildirilen üyesi koordine edilmemiş-6 (UNC-6), 1990 yılında *Caenorhabditis elegans*'ta sinir gelişimini düzenleyen gen ürünleri araştırmasında tanımlanmıştır [110]. UNC-6' nın omurgalı ortoloğu netrin-1'in ilk olarak 1994' te, kemirgen omuriliğinde komissural aksonlar için önemli bir kılavuz olduğu keşfedilmiştir [111]. Omurgalılarda salgılanan beş netrin (netrinler 1-5) ve iki zara bağlı form (netrin-G1 ve netrin-G2) tanımlanmaktadır. Netrin-2, kuşlarda ve zebra balıklarında ifade edilirken, netrin-3 memelilerdeki karşılığıdır [112]. Netrin-5, memelilerde tanımlanan en yeni netrin formudur [113].

Yapısal olarak lamininlere benzeyen netrinler üç farklı parçadan oluşmaktadır. Netrin 1–3 ve netrin G1-2' nin N-terminal alanı lamininin gama zincirine homologken, netrin-4'te lamininin beta zincirine benzemektedir. Netrinlerin merkezi kısmı, laminin alanı VI' ya homolog üç epidermal büyüme faktörü (EGF) tekrarı içermektedir. C-terminal alanı netrin modülü (NTR) alanı, laminin alanları ile ilişkili değildir [112]. Membran bağlı netrin-G'ler, C-terminal kuyruklarında glikozilfosfatidilinozitol (GPI) çapasına sahiptir (Şekil 2.2.) [114].



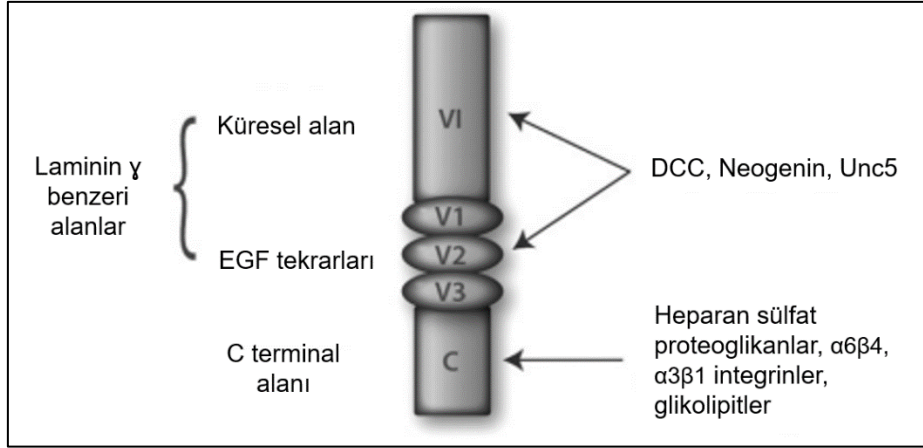
Şekil 2.2. Netrinlerin şematik gösterimi. Oklar, çeşitli netrin reseptörleri veya hücre dışı matris proteinleri ile etkileşim bölgelerini göstermektedir [15].

Netrinler, kemotropik tepkileri ve sinyal mekanizmalarını etkinleştirmek için farklı reseptörlere bağlanmaktadır. Netrinlerin çeşitli reseptörleri immünoglobulin süper ailesine aittir [108]. Memelilerde, salgılanan netrinler için reseptörler arasında DCC, neogenin, UNC5 homologları ve DSCAM bulunmaktadır. GPI bağlantılı netrinler, netrin G ligandlarına (NGL'ler) NGL-1 ve NGL-2'ye (sırasıyla LRRC4C ve LRRC4) bağlanarak işlev görmektedirler [115, 116].

2.4. Netrin-1 ve Yapısı

Netrinlerden ilk tanımlanan netrin-1, en kapsamlı şekilde araştırılan netrin formudur [111]. Omurgalılarda, gelişim sırasında omuriliğin ventral bölgesinin taban plakasında ve nöroepitelyal hücrelerinde eksprese edilmektedir. Netrin-1'in beyinde ekspresyon paterni de yüksek oranda korunmuştur [117]. Netrin-1 ve ana reseptörleri beyin dışındaki organ ve dokularda da rol oynamaktadır. Akciğer, pankreas, meme bezi gibi nöral olmayan dokularda netrin-1 ve reseptörlerinin bulunması dallanmış organların morfogenezinde netrin-1'in rolünün olduğunu düşündürmektedir [118-121]. Spesifik olarak netrin-1'in UNC5B reseptörü ile etkileşimi, endotelial damarların morfogenezinde yer almaktadır [122]. Netrin-1 anjiyogenez [123] ve karsinogenezde [124] de rol almaktadır.

Netrin-1, insan genomunda kromozom 17p13.1 üzerinde yer alan NTN1 geni tarafından kodlanır [125]. Netrin-1'in laminin gama zincirinden türediği düşünülmektedir. Netrin-1, küresel bir alan (VI), üç EGF tekrar alanı (V1-3) ve pozitif yüklü bir C-terminal alanı (C) içermektedir. Etki Alanı V, netrinler arasında en yüksek düzeyde korunan kısımdır. Netrin-1'in N-terminali, UNC5'in immünoglobulin alanları ve DCC/ neogeninin fibronectin tip III alanları ile bağlanmaktadır [126]. C-terminal alanı türler arasında en fazla değişen kısımdır ve C-terminal dizileri membran glikolipidleri ve proteoglikanlar için bağlanma yerleri olan ve böylece hücre yüzeyi bileşenleri ve hücre dışı matris ile etkileşime izin veren bazik amino asitler açısından zengindir [127]. Bu alan, $\alpha\beta 1$ tarafından tanınan arjinil-glisil-aspartik asit (RGD) motifini içeren integrin tanıma bölgelerini de içermektedir (Şekil 2.3.) [126].

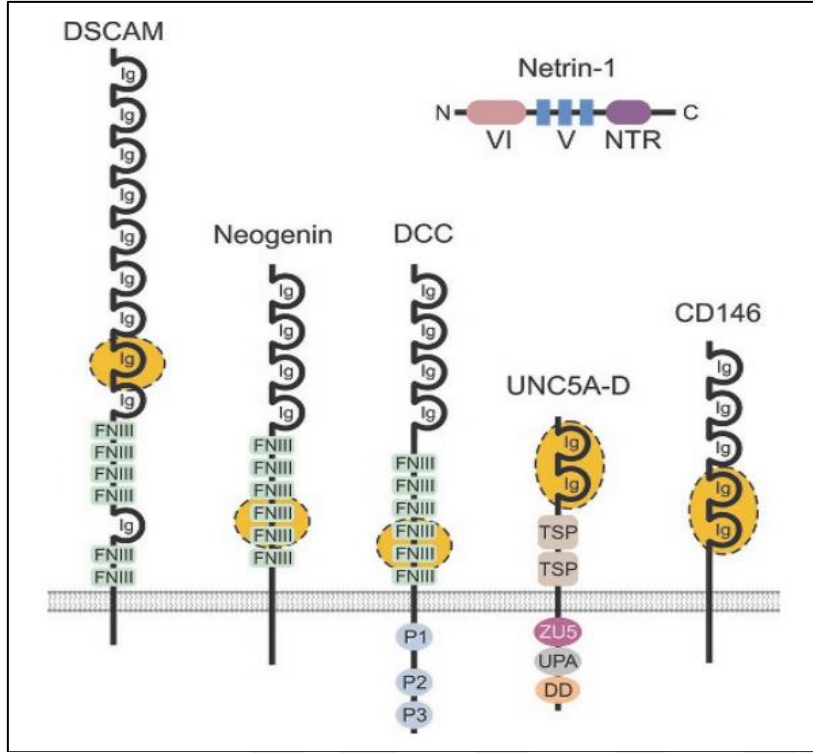


Şekil 2.3. Netrin-1' in yapısı [126]

Netrin-1'in iki izoformu tanımlanmıştır. Uzun formu 7 ekzondan oluşmaktadır ve 604 amino asit uzunluğunda bir proteine çevrilmiştir. Kısa form N-terminal VI alanının ilk kısmından yoksundur ve çekirdekçikte lokalizedir [15]. Tam uzunluktaki izoform salgılanıp etkilerini hücrenin mikro ortamında gösterirken, kısa form hücre proliferasyonunu desteklemektedir. Çekirdekçikte lokalize olan kısa netrin-1 varyantının kanser hücresi proliferasyonu ile sonuçlanan ribozom biyogenezini etkilediği gösterilmiştir [125, 128].

2.5. Neogenin ve UNC5B Reseptörleri

Netrin-1 reseptörleri arasında DCC, neogenin, UNC5A-D, DSCAM ve CD146 (ayrıca MCAM ve Muc18 olarak da bilinir), heparan sülfat proteoglikanlar, α6β4 ve α3β1 integrinler ve biraz tartışmalı olmakla birlikte A2BR bulunmaktadır (Şekil 2.4.) [115, 129-131].



Şekil 2.4. Netrin-1 ve immüoglobulin süper ailesi reseptörleri. Netrin-1 için reseptör bağlama bölgeleri, sarı ile gösterilen bölgelerdir. DD, ölüm alanı; FNIII, fibronektin tip III alanı; Ig, immüoglobulin alanı; TSP, trombospondin tip-1 alanı; P1-3, DCC sitoplazmik alanın korunmuş bölgeleri; UPA, UNC5, PIDD ve ankirin alanı, DCC bağlanma alanı; ZU5, Zona 5 alanı (Zonula okludens-1 (ZO-1)'in bir parçasına homolog etki alanı) [132].

Sinir sisteminin gelişimi sırasında büyüme konileri, hücre zarlarında ifade edilen çeşitli reseptörlere veya hücresel sinyal iletim yollarındaki farklılıklara bağlı olarak netrinleri çekim veya itme ipucu olarak algılamaktadır [133]. Netrin-1'in nöronal navigasyonu düzenlemedeki işlevi bağımlılık reseptörleri olarak adlandırılan iki ana tip reseptör ile ilişkilendirilmektedir: DCC, ortoloğu neogenin ve UNC5 reseptörleri (UNC5A, UNC5B, UNC5C, UNC5D). Bağımlı reseptörleri olarak adlandırılan netrin reseptörleri, çoklu hücresel tepkilerin düzenlenmesinde ikili bir rol oynamaktadır. Netrin-1 ligandının varlığında hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve hayatta kalmasını teşvik etmek gibi pozitif sinyallere aracılık ederken, netrin reseptörleri netrin-1 yokluğunda apoptozu tetiklemektedir. [134].

İnsanlarda hücre zarında UNC5A, UNC5B, UNC5C ve UNC5D olmak üzere dört UNC5 reseptörü bulunmaktadır [135]. UNC5 reseptör ailesinin bir üyesi olan UNC5B hücre dışı bölge, transmembran bölgesi ve sitoplazmik bölgeden oluşan

tek geçişli bir transmembran reseptörüdür. UNC5B'nin ligand bağlanmasına katılan hücre dışı bölgesi iki immünoglobulin ve iki trombospondin alana sahipken sitoplazmik kısmı ZO5, UPA ve DD olmak üzere üç alanı kapsamaktadır [136]. UNC5B sinyali çok sayıda farklı işlevle ilişkilendirilmektedir. UNC5B'nin ligand yokluğunda hücre ölümünü desteklediği bilinirken, ligand mevcudiyeti hücrenin hayatta kalmasıyla sonuçlanmaktadır [134]. Ligandı netrin-1 ile kan damarı oluşumunda ve aksonal migrasyonun itici etkisini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır [137]. Netrin-1'in UNC5B aracılığıyla PI3K/AKT [138], MAPK [139] ve FAK [140] dahil olmak üzere birçok sinyal yolağını etkilediği gösterilmiştir.

Neogenin transmembran reseptörlerinin immünoglobulin süper ailesinin bir üyesidir [141]. Neogenin DCC' nin bir homoloğu olarak tanımlanmaktadır. Bu reseptörler %50 aminoasit benzerliğine sahiptirler, dört immünoglobulin benzeri döngü ve altı tekrarlanan FNIII tipi bölge içeren bir hücre dışı alandan oluşan aynı ikincil yapıya sahiptirler. Bu yapıyı tek bir transmembran bölgesi ve P1, P2 ve P3 olarak adlandırılan üç alanı içeren bir sitoplazmik kuyruk takip etmektedir [142]. Netrin-1 ve neogenin arasındaki bağlantı, neogeninin FNIII 4 ve 5 alanlarını içermektedir [143]. Netrin, itici rehberlik molekülleri (RGMs) gibi çeşitli ligandları tanımlanan neogenin çeşitli gelişimsel ve metabolik süreçlerde işlev görmektedir [16, 144]. Netrin-1 ve neogenin kemo-çekici akson rehberliğine aracılık ederken, neogenin/RGMA etkileşimi özellikle akson itme işlevi görmektedir [145]. Neogenin ligandı RGM molekülünün yokluğunda apoptozu tetiklerken liganda bağlı durumda bu etkiyi engellemektedir [146]. Netrin-1/Neogenin etkileşimi hücre adezyonu/migrasyonu, doku morfogenez ve farklılaşması gibi fonksiyonlara da sahiptir [142]. Neogeninin karsinogenezdeki rolünde MAPK, Rac1/PI3K/AKT gibi sinyalizasyon yolları yer almaktadır [17, 18]. Netrin-1 ligand bağlantısının hücre migrasyonu ve metastazı destekleyen temel integrin sinyal bileşeni olan FAK aracılığıyla integrin $\beta 1$ 'in (ITGB1) aktivasyonunun tetiklendiği bildirilmiştir [147].

2.6. Netrin-1 ve Kanser

Netrin-1'in bir onkogen gibi davranırken, birçok kanserde ekspresyonunun arttığı ve hücre sağkalımına ve tümör oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir [148-151]. Ramesh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kontrol örneklerine kıyasla

meme, böbrek, prostat, karaciğer, meningiom, hipofiz adenomu ve glioblastom kanserlerinde plazma netrin-1 seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [10]. Kolorektal, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve ileri evre mide kanseri hastalarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum netrin-1 seviyeleri bildirilirken, akciğer ve mide kanserinde kemoterapi ile serum netrin-1'in azaldığı gösterilmiştir [13, 150, 152]. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında artan serum netrin-1 düzeylerinin PI3K/AKT yolu ile epitelyal mezenkimal geçişi (EMT) desteklediği gösterilmiştir [153].

İnflamatuvar bağırsak hastalığında NF- κ B ile uyarılan netrin-1 ekspresyonu, kolorektal kanserde karsinogenezi destekleyebilmektedir [154, 155]. Pankreas kanserinde *in vitro* olarak netrin-1'in apoptoz direnci sağladığı ve invazyonu desteklediği bulunmuştur [149]. Glioblastomda netrin-1'in ekspresyonunun arttığı ve anjiyogenezi ve invazyonu destekleyerek kanserin ilerlemesinde etkili olduğu bildirilmiştir [156, 157]. Netrin-1'in ileri evre nöroblastom hastalarında kötü prognoz için belirteç olabileceği bildirilirken, azalan ekspresyonunun hayvan modellerinde metastazı engellediği gösterilmiştir [158]. Metastatik meme tümörlerinde netrin-1'in aşırı eksprese edildiği bulunmuştur [148]. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri dokularında özellikle yüksek metastatik gruplarda artan netrin-1 ekspresyonu görülürken, netrin-1 PI3K/AKT- ve ERK-aracılı EMT yoluyla metastazı teşvik etmiştir [159]. Netrin-1 ekspresyonunun melanom hücrelerinde *in vivo/in vitro* olarak ETS-1 yoluyla indüklendiği, ek olarak tümör hücrelerinde UNC5B'nin ekspresyonunun arttığı ve UNC5C'nin ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir [160]. Hepatosellüler kanserde hücre hatlarında ve dokuda netrin-1 ifadesi artış göstermiştir [161]. Over tümörlerinde artmış netrin-1 düzeylerinin tümör evresi ve derecesi ile artış gösterdiği bildirilmiştir [162]. Bununla birlikte erken evre pankreas kanserinde netrin-1 ekspresyonunun azaldığı ve netrin-1'in tümör oluşumunu baskıladığı öne sürülürken, UNC5B/FAK sinyalinin aktivasyonu ve Mek/Erk/c-Jun sinyal yolunun inhibisyonuyla integrin β 4 ekspresyonuna etki ederek *in vivo* tümör büyümesinin durdurulmasını kolaylaştırdığı bildirilmiştir [140].

Netrin-1 reseptörleri olan DCC ve UNC5H'nin ekspresyonunun kolorektal kanserde azaldığı ve bunun DCC ve UNC5H'deki gen metilasyonunun sonucu olduğu ileri sürülmüştür [163]. Benzer şekilde mide kanserinde bu reseptörlerin

metilasyon yoluyla ekspresyonunun kaybolduğu gösterilmiştir [164]. Prostat kanserinde azalan UNC5B ekspresyonunun hücrelerin hayatta kalması ve apoptozunda etkili olduğu gösterilmiştir [165]. UNC5B'nin yıkımı tiroid kanserinde hücrelerin proliferasyonunu, invazyonunu ve migrasyonunu engellemiştir [166]. Kolorektal kanserde azalan UNC5B ekspresyon seviyelerinin ameliyat sonrası nüks için risk oluşturduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [167]. Prostat, meme ve gliomda sağlıklı dokulara göre azalan neogenin ekspresyon düzeyleri bildirilmiştir [168-170]. Bununla birlikte diğer netrin-1 reseptörü olan UNC5A'nın artışının gliom hücre proliferasyonunu desteklediği öne sürülmüştür [171]. UNC5D'nin nöroblastomda artan düzeyleri ifade edilirken, nöroblastom regresyonunda NGF aracılı apoptozu desteklemek için p53 ve E2F1 ile pozitif döngü oluşturduğu bildirilmiştir [172]. Nöroblastomda netrin-1'in UNC5A ile nörit uzamasında RhoA ve Rac'ı aktive ettiği belirtilmiştir [173]. Netrin-1 ile UNC5B veya neogenin arasındaki etkileşimin medulloblastomda tümör invazyonunu indüklediği gösterilmiştir [17]. Artan UNC5B ekspresyonu mesane kanserinde apoptozu desteklemiştir [174].

Mide kanseri dokularında artan netrin-1'in, neogenin ve UNC5B ekspresyonunun diğer reseptörlere göre yüksek olduğu ve neogeninin PI3K/AKT sinyal yolu aracılığıyla mide kanseri proliferasyonu ve invazyonunda rolü olabileceği bulunmuştur [11]. Neogenin seviyesinin mide kanseri hücre hatlarında arttığı ve hücre proliferasyonunu, adezyonunu ve hareketliliğini Rac1/PI3K/AKT sinyal yoluyla çinko parmak E-kutu bağlayıcı homeobox 1 (ZEB1)'in yukarı düzenlenmesi ile desteklediği gösterilmiştir [18]. Netrin-1'in reseptörü neogenin aracılığı ile mide kanserinde metastazı arttırdığı, nöral invazyonu düzenlemede aracılık ettiği [12, 175] neogenin ablasyonunun proliferasyon ve migrasyonu azalttığı bildirilmiştir [176].

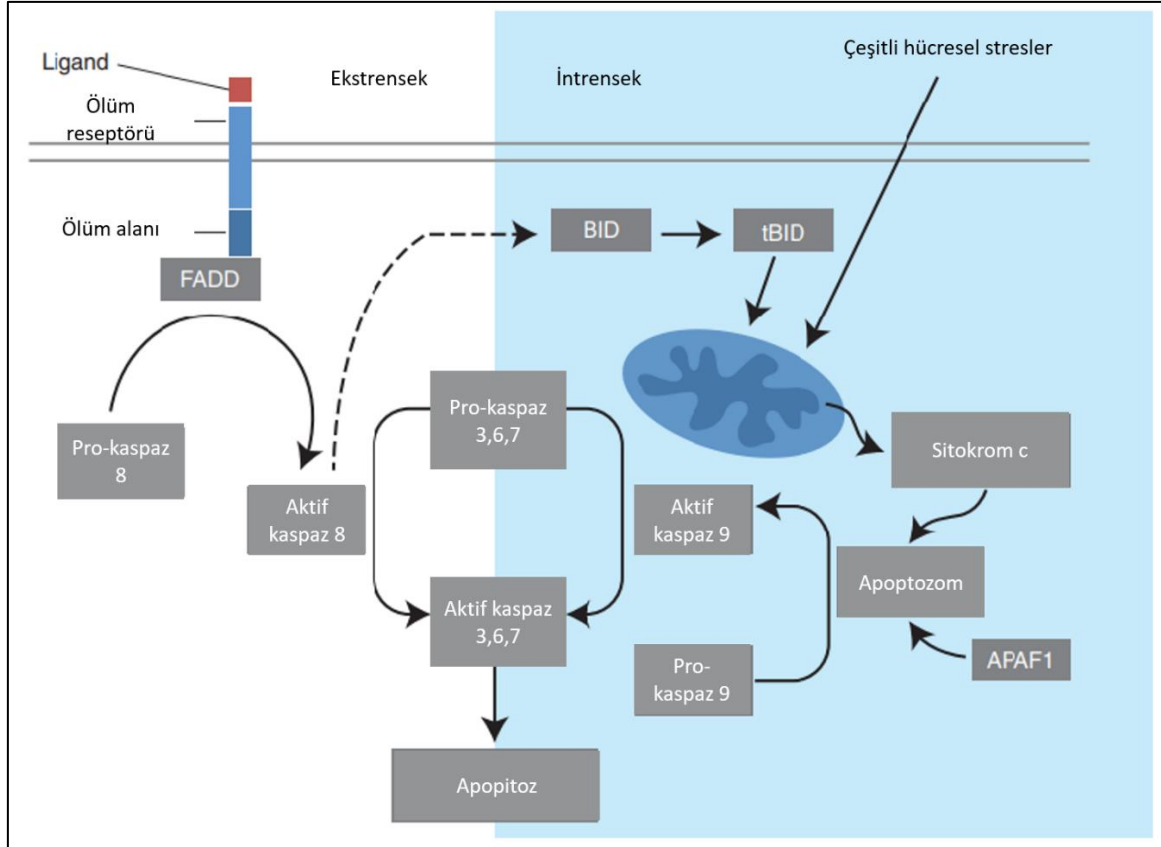
2.7. Netrin-1 ve Apoptoz

Hücrelerin proliferasyonu ile ölümü arasındaki homeostatik denge canlıların biyolojik sisteminin gelişmesi ve sürdürülmesi için esastır. Programlanmış hücre ölümü olan apoptoz fizyolojik ve patolojik süreçte hayati bir rol oynamaktadır [177]. Apoptozun yürütülmesi bir grup sistein proteaz grubu enzim olan

kaspazlara dayanmaktadır [178]. İnaktif proteinler (pro-kaspazlar) olarak üretilen kaspazlar proteoliz ile aktif hale gelmektedir. Kaspazların bir sıra dahilinde aktif olması hücreyi apopitoza yönlendirmektedir [179]. Kaspazların aktive edilebileceği üç yol vardır. Yaygın olarak tanımlanan iki başlatma yolu, apopitozun intrinsek (veya mitokondriyal) ve ekstrinsek (veya ölüm reseptörü) yollarıdır. Her iki yol da sonunda ortak bir yola veya apopitozun ilerlemesine yol açmaktadır [180]. Apopitozu başlatmak için intrinsek ve ekstrinsek yolun her ikisi de kaspaz-3, -6 ve -7'yi aktive etmektedir (Şekil 2.5.) [181].

İntrinsek yolak, farklı stres koşullarına yanıt olarak mitokondriyal düzeyde birleşen hücre içi sinyaller aracılığıyla gerçekleşmektedir [182]. Bu uyarılara yanıt b hücre lenfoma-2 (Bcl-2) protein ailesi üyeleri tarafından düzenlenmektedir. Ölümü indükleyen uyarılara yanıt olarak ailenin pro-apopitotik üyeleri, kararlı durum koşulları altında pro-apopitotik efektörleri tutan anti-apopitotik Bcl-2 ailesi üyelerini inhibe etmektedir. Aktive edildiğinde, Bcl-2 ilişkili x proteini (BAX) ve Bcl-2 homolog antagonist öldürücü (BAK) mitokondriyal dış zar içinde gözenekler oluşturmaktadır. Bu da mitokondriyal dış zar geçirgen hale gelmesine (MOMP) ve sitokrom c'nin ve diğer apopitojenik faktörlerin mitokondriden sitoplazmaya salınmasına yol açmaktadır. Sitokrom c, apopitozomu oluşturmak için apopitotik proteaz aktive edici faktör 1 (APAF-1) ve kaspaz-9 ile birleşerek kaspaz-9'un aktivasyonunu uyarmaktadır [183].

Ekstrinsek yol, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerinin etkileşimi ile başlatılmaktadır. İlgili protein tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi ligandları ile tümör nekroz faktörü reseptör (TNFR) ailesini içermektedir. Ölüm reseptörü-ligandlarının daha geniş olarak karakterize edilen sinyal sistemleri arasında TNFR1-TNF α , FAS (CD95, APO-1)-FasL, TRAILR1 (DR4)-TRAIL, TRAILR2 (DR5)-TRAIL yer almaktadır [184]. Reseptör aktivasyonu ile adaptör proteinler (FADD/TRADD), prokaspaz-8 ve -10 ölüme neden olan sinyal kompleksinin oluşumuyla sonuçlanmaktadır [179].

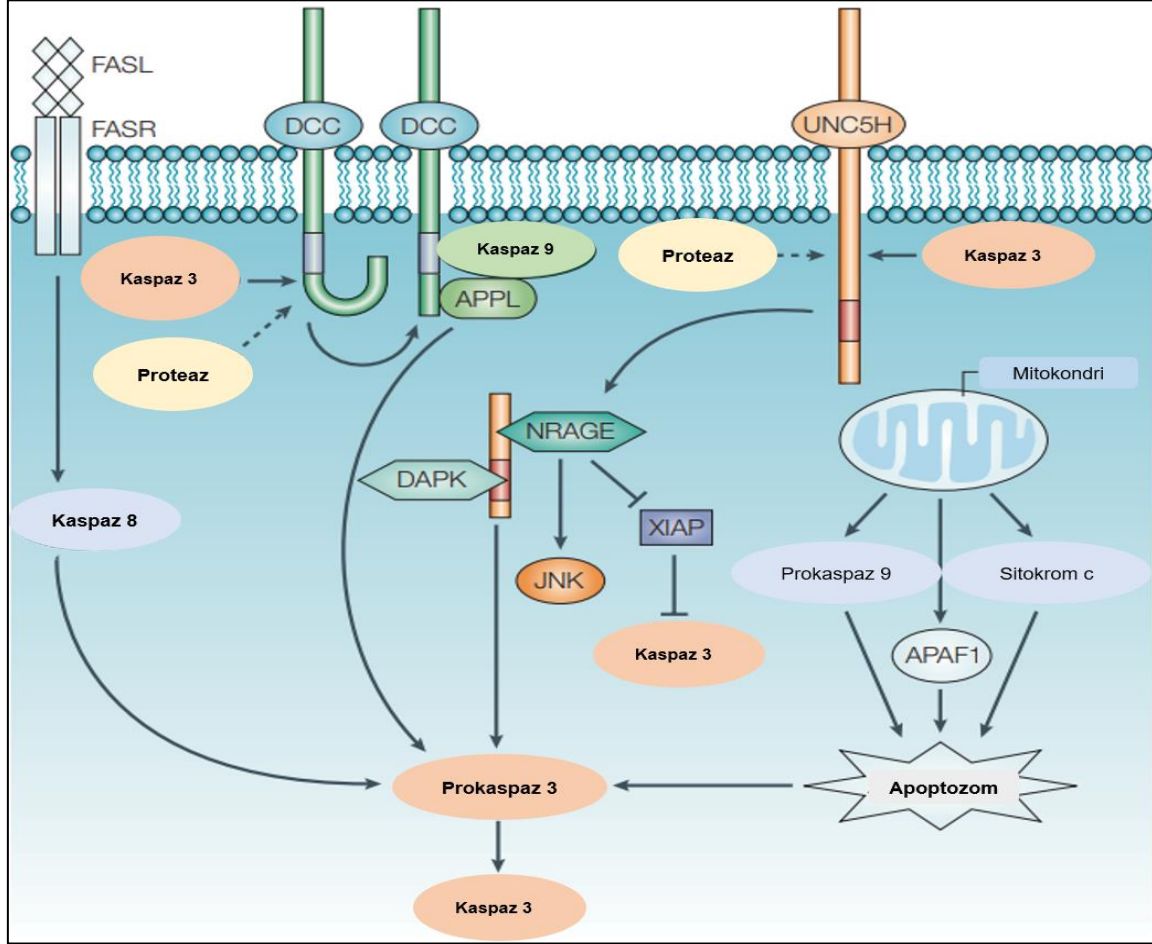


Şekil 2.5. İntrensek ve ekstrinsek apoptotik yol [185]. FADD, Fas ile ilişkili ölüm alanı; BID, BH3 Etkileşen Alan; APAF-1, apoptotik proteaz aktive edici faktör 1.

Netrin-1, reseptörleri UNC5H ve DCC aracılığıyla akson rehberliği ve nöronal migrasyonu sağlamaktadır [134]. DCC ve UNC5H bağımlı reseptörlerdir ve netrin-1 varlığında apoptozu engellemektedir [186]. Ligand yokluğunda DCC ve UNC5H reseptörlerinin hücre içi alanlarında kaspaz tarafından bölünmesi apoptoz indüksiyonunu tetiklemektedir. DCC varlığında reseptörün hücre içi kısmındaki bağımlılık alanı (ADD) adı verilen proapoptotik bir alan ayrılmaktadır. Daha sonra DCC-ADD kaspaz aktive edici bir kompleks oluşmaktadır. Böylece kaspaz-9 etkileşimi ile kaspaz-3 aktivasyonu hücre ölümüne yol açmaktadır [187]. DCC'nin neden olduğu apoptozun hem mitokondriyal apoptoz yolundan hem de ölüm reseptörü/kaspaz-8 yolundan bağımsız olduğu belirtilmektedir [188].

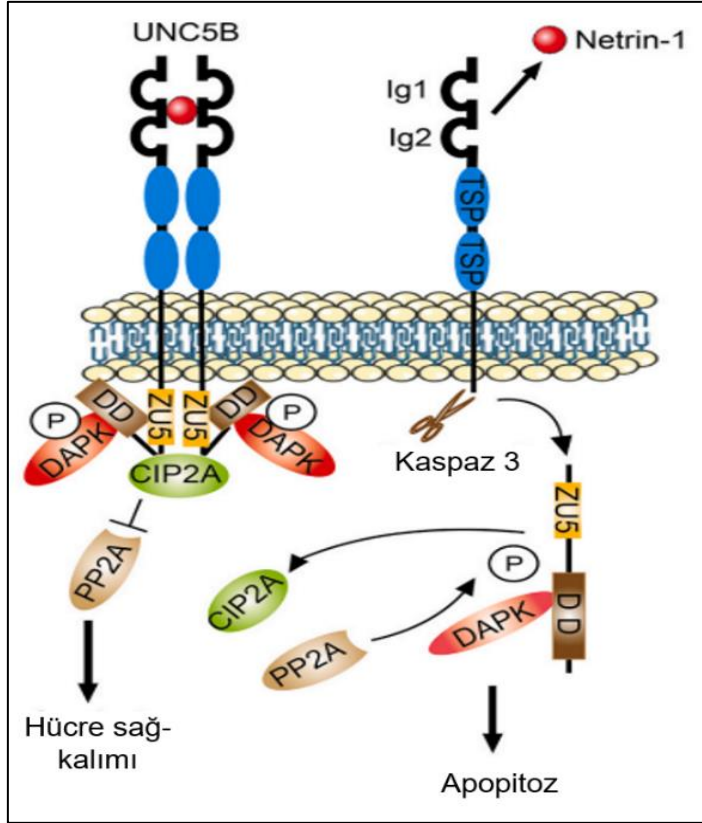
UNC5H reseptörleri varlığında meydana gelen kaspaz bölünmesi ZU-5 ve ölüm alanlarını içeren tüm hücre içi kısmı kapsayan proapoptotik parçayı serbest bırakmaktadır. ZU-5 alanı ve ölüm alanının, nörotrofin reseptörü etkileşimli MAGE homologu (NRAGE) ve ölümle ilişkili protein kinaz (DAPK) gibi proapoptotik

proteinlerle etkileşime girdiği ve kaspaz-3 aktivasyonu ile apoptoza neden olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.6.) [187].



Şekil 2.6. Netrin reseptörlerinden pro-apopitotik sinyal yolları [189]. FASL, Fas Ligand; FASR, Fas reseptörü; XIAP, X'e bağlı apoptoz inhibitörü; JNK, c-Jun N-terminal kinaz; APPL (DIP-13 α), DCC etkileşimli protein 13 α .

UNC5H reseptör ailesinden olan UNC5B'nin sitoplazmik bölgesi apoptoza yol açan sinyalleşmeye katılan kaspaz-3 bölünme bölgesi içermektedir [134]. Ölüm alanı, apoptoza aracılık etmek için DAPK ile etkileşime girmektedir (Şekil 2.7.) [190].



Şekil 2.7. UNC5B tarafından indüklenen proapoptotik sinyal [191]. Netrin-1 varlığında, UNC5B dimerleşerek hücre içi alanı 'kapalı' bir konformasyon oluşturmaktadır. DAPK, 'kapalı' alanla etkileşime girerek otofosforilasyonu yoluyla aktif olmayan bir durumda kalmaktadır. Ancak ligand yokluğunda UNC5B hücre içi alanı kaspaz-3 tarafından parçalanmaktadır. Bu olay protein fosfataz 2A (PP2A) tarafından DAPK fosforilasyonunu tetikleyerek proapoptotik sinyale yol açmaktadır. CIP2A, Protein Fosfataz 2A'nın Kanser İnhibitörü

Kaspaz-3 bölünme bölgesi p53 aracılı apoptozun potansiyel olarak aktivasyon hedefidir [192, 193]. P53 tümör baskılayıcı gen hedef genlerinin transkripsiyonel aktivasyonu yoluyla apoptozu düzenlemektedir. UNC5B reseptörünün ifadesi, doğrudan p53 tarafından düzenlenebilmektedir. Netrin-1'in yokluğunda UNC5B p53'e bağlı apoptozu aracılık ederken, varlığında p53 ile indüklenen apoptoz netrin-1 ve UNC5B arasındaki etkileşimle aktive edilen sinyal yoluyla inhibe olmaktadır [194].

Netrin-1'e bağlı anti-apoptotik sinyal yolu tam olarak anlaşılmamıştır. Bu yolun iki adımı içerebileceği belirtilmektedir: reseptörlerin hücre içi bölgesinde kaspazla ilgili bölünmenin bloke olması ve ERK1/2, protein kinaz B (AKT) gibi antiapoptotik sinyal yollarının indüklenmesi [195].

2.8. Netrin-1 ve Anjiyogenez

Anjiyogenez, tümör ilerlemesinin bir başka önemli yönünü oluşturmaktadır. Tümör çekirdek hipoksisini kompanse etmek için yeni kılcal ve kan damarlarının oluşumu ve tekrardan şekillenmesi gerekmektedir. Bu süreç çoğunlukla kanser hücrelerinin kontrolsüz artmasına eşlik etmektedir [196]. Anjiyogenez sırasında endotel hücreleri bazal membranı bozarak hücre dışı boşluğa göç eder, çoğalır, kılcal filizler ve tübüler yapılar oluştururlar. Tüm bu süreçler pro- ve anti-anjiyojenik faktörler ağı tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir [197].

Netrin-1'in endotel üzerindeki etkisinin altında yatan biyomoleküler mekanizmaların apoptozu indükleyen sistein bağımlı aspartat yönelimli proteazların (kaspazlar) inhibisyonu ile sonuçlanan nitrik oksidi (NO) uyardığı bilinen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sinyaline benzer olduğu bildirilmektedir [198, 199]. Anjiyogenezin netrin-1 indüksiyonu NO' ya bağlıdır ve NO' nun netrin-1 uyarımı ERK1/2 ve DCC'yi gerektirmektedir. Bu süreç netrin-1'in DCC' yi aktive etmesi ile ERK1/2'nin aktivasyonu ve ardından serin 1179 fosforile endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)' dan endotelial NO üretimi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca NO ileri besleme döngüsü oluşturan ERK1/2 aktivasyonuna da katkıda bulunmaktadır. NO daha sonra endotelial hücre büyümesi ve migrasyonunda artışa aracılık etmektedir [200].

Netrin-1'in reseptörü UNC5B' ye bağlanmadığı durumda endotel hücreleri üzerinde proapoptotik bir etki gösterirken, UNC5B' ye bağlanması ile endotel hücrelerinin hayatta kalmasını desteklemektedir [201]. Buna rağmen UNC5B reseptör ve netrin-1 etkileşiminin anti-anjiyogenez etkisi de bildirilmektedir [202]. Netrin-1'in endotel hücrelerde anjiyogenez üzerindeki ikili rolü, netrin-1'in değişen konsantrasyonlardaki etkisi ile araştırıldığında netrin-1'in düşük konsantrasyonlarında CD146'yı uyararak VEGF sinyalleşmesini kolaylaştırıp anjiyogeneze aracılık ettiği, yüksek konsantrasyonlarda UNC5B aktivasyonu ile anti-anjiyogenez etki gösterdiği belirtilmiştir [130].

2.9. Fokal Adezyon Kinaz (FAK)

İntegrinler plazma zarını kaplayan ve çift yönlü sinyalizasyona sahip hücre zarı reseptör proteinleri olup, hücreler arası iletişimin yanı sıra hücre içi aktivitenin kontrolünde önemli rollere sahiptirler. İntegrin-ESM etkileşimleri sırasıyla, adaptörlerin ve sinyal proteinlerinin integrinlerin sitoplazmik alana alınmasına ve aynı zamanda fokal adezyon olarak da bilinen makromoleküler kompleks oluşumunu teşvik etmektedir [203]. İntegrin sitoplazmik alanları α -aktinin, talin, filamin, paxillin ve tensin gibi birkaç hücre iskeleti proteini ve FAK, integrin-bağlı kinaz (ILK), β 3-endoneksin, TIM C kinaz aktivasyonundan sorumlu reseptör 1 (Rack1) ve kalsiyum ve integrin bağlayıcı protein (CIB) gibi birkaç hücre içi sinyal proteini ile doğrudan etkileşime girebilmektedir [204].

FAK, 125 kDa moleküler ağırlığa sahip bir tirozin kinaz olup hücre invazyonu, migrasyonu, döngüsü ve hayatta kalma gibi integrin aracılı hücrel fonksiyonların kontrolünde çok önemli bir rol oynamaktadır [205]. FAK, integrin bağlanması veya transmembran reseptörlerinin uyarılmasının ardından aktive edilmektedir. FAK'ın Tyr-397 üzerinde otofosforilasyonu, Src ailesi kinazlarının bağlanmasına ve sinyal iletim yollarının aktivasyonuna izin vermektedir [206]. FAK integrinler, büyüme faktörü reseptörleri, G protein-bağlı reseptörler ve sitokin reseptörleri etkileşimleri ile aktive edilerek birçok hücrel fonksiyon için sinyal yollarını etkilemektedir [207].

FAK, tümör mikroçevresindeki hücre sinyal yolunun çok işlevli bir düzenleyicisidir. Gelişim sırasında ve çeşitli tümörlerde FAK, kinaza bağımlı ve kinazdan bağımsız mekanizmalar yoluyla hücre hareketliliğini, hayatta kalmasını ve proliferasyonunu desteklemektedir [208]. Artan FAK ekspresyonu ve aktivitesi, birçok doku orijinli primer ve metastatik kanserlerde meydana gelmektedir ve sıklıkla kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Pek çok kanserde FAK mRNA seviyelerinin arttığı ve bu artan seviyelerin, kötü genel hasta sağkalımı ile ilişkili olduğu gösterilmektedir [23].

Hücre migrasyonu, hayatta kalma, proliferasyon ve adezyondan sorumlu olan kanser hücrelerinde FAK'ın artan ekspresyonu ve/veya fosforilasyonu bulunmuştur [209], [210-212]. FAK, tümör anjiyogenezinde vasküler fonksiyonların sürdürülmesi

için gereklidir [213]. Sitokinler, FAK sinyal yolu ile vasküler büyüme faktörü ekspresyonunu indüklemektedir [214]. Hepatoselüler, yumurtalık, endometriyal, gliom ve skuamöz hücreli kanserlerde FAK'ın daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [215]. Küçük hücreli olmayan akciğer kanser dokusunda FAK'ın artan ekspresyonu pozitif lenf nodu metastazı, ileri hastalık evresi ve adenokarsinom histolojik alt tipi ile ilişkilendirilmiştir [216]. Meme kanseri hastalarında daha küçük yaş, lenfovasküler invazyon ve triple negatif fenotip FAK'ın artmış ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur [217]. Akut miyeloid lösemide hastaların sağlıklılara göre serum FAK düzeyleri yüksek bulunurken, FAK'ın erken tanı ve prognostik belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür [218]. Epitelyal yumurtalık kanserinde FAK ekspresyonu iyi huylu tümör dokusu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunurken, bu artışın histolojik derece, klinik evre, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [219]. Kolorektal, özofagus ve pankreas tümörlerinde sitoplazmada güçlü FAK ekspresyonu tespit edilmiştir. Kolorektal ve özofagus karsinomlarında hücre farklılaşmasının derecesi arttıkça FAK ve P-FAK ekspresyonları artmıştır [220]. Mide kanserinde dokuda yüksek FAK düzeyleri bulunmuştur. Artmış FAK ekspresyonu ile derin tümör infiltrasyonu ve nodal metastaz arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir [221]. Mide kanserinde yapılan *in vivo/in vitro* çalışmada netrin-1 ile indüklenen hücre proliferasyonunun, FAK'ın aktivasyonu yoluyla ERK/MAPK sinyal yolunu aktive ettiği bildirilmiştir [222]. FAK amplifikasyonun mide kanserinde tümör boyutu, uzak metastaz ve invazyon ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir [22]. Mide kanseri dokularında FAK'ın yüksek oranda eksprese edildiği; invazyon, metastaz, farklılaşma, genel sağkalım ve patolojik evre ile ilişkisi bulunmuştur [24].

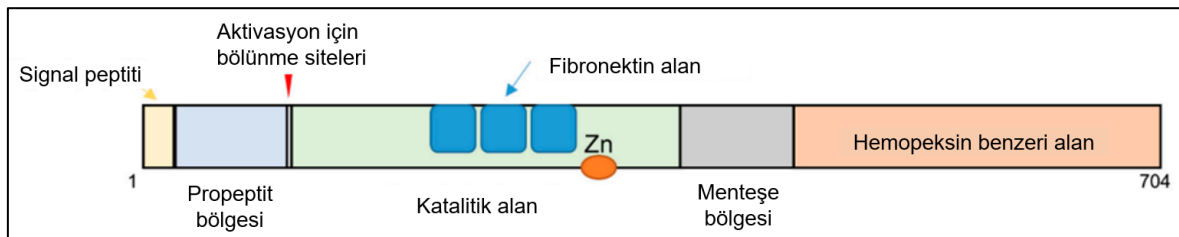
2.10. Matriks Metalloproteinaz-9

Matriks metalloproteinazlar (MMP), hücre içinde ve zara bağlı olarak bulunan çinko bağımlı endopeptidazlardır. Kollajen, laminin, elastin, fibronektin vb. gibi hücre dışı matris proteinlerinin degradasyonunu, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesini sağlamaktadırlar [223]. MMP'ler, 20'den fazla metalloproteinazdan oluşan bir ailedir. MMP ailesi jelatinazları (MMP-2, -9), kolajenazları (MMP-1, -8, -13), stromelisinleri (MMP-3, -10, -11), matrilisinleri (MMP-7, -26) ve membran tipi MMP'leri (MT-MMP/ MMP-14,

-15, -16, -17, -24, -25) içermektedir [224]. MMP'ler proenzimler veya zimojenler olarak salgılanmaktadır ve katalitik alandaki çinko iyonu ile N-terminal (pro) alanındaki bir sistein sülfidril grubu arasındaki etkileşimle inaktif hale gelmektedirler. Bu etkileşimin kaldırılması ile veya proteinazlar tarafından aktive olmaktadır [225]. MMP'ler mRNA ekspresyonu, proenzimin aktif forma dönüşümü ve endojen metalloproteinaz doku inhibitörlerinin (TIMP'lerin) eylemleri dahil olmak üzere birçok seviyede düzenlenmektedir [226].

MMP'ler kanser hücreleri invazyonu ve metastaz ile ilişkilendirilmekte, tümör mikroçevresini düzenlemekte ve MMP'lerin birçok kanserde ekspresyonları ve aktivasyonları artmaktadır [227]. MMP'ler çeşitli büyüme faktörlerini, sitokinleri ve kemokinleri aktive edebilmektedir ve sitokin reseptörleri, hücre adezyon molekülleri, ürokinaz reseptörü gibi hücre yüzeyi proteinlerini bozabilmektedir. Proteolitik aktiviteleri sayesinde, MMP'ler invazyon ve metastazda çok önemli roller oynamakta ve hücre büyümesini, hayatta kalmasını, invazyonunu, iltihaplanmasını ve anjiyogenezi kontrol eden sinyal yollarını düzenlemektedir [228].

MMP ailesinin bir üyesi olan MMP-9 (jelatinaz B), insan genomunda kromozom 20 (20q13.12) üzerinde bulunan bir gen tarafından kodlanan çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidaz ailesine ait bir Tip IV kollajenazdır [229]. MMP-9 proenzim (92 kDa) olarak salgılanmakta ve propeptit bölgesinin ayrılması ile aktif formuna (82 kDa) dönüşmektedir. MMP-9 proteini hemopeksin benzeri etki alanı, katalitik alan, sinyal peptiti, menteşe bölgesi ve propeptit bölgelerini içermektedir. MMP-9'un katalitik alanı fibronektin tip II (FN2) etki alanları, aktif bölge ve çinko bağlayıcı bölgeyi içermektedir (Şekil 2.8.) [230]. Nötrofiller, makrofajlar, fibroblastlar ve endotel gibi bazı hücre tipleri MMP-9 sentezine ve salgısına sahiptir [224].



Şekil 2.8. MMP-9'un yapısı [230].

MMP-9, ESM'nin yeniden şekillenmesinde ve membran protein bölünmesinde önemli bir rol oynadığı için kanser patolojileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MMP-9'un tümör invazyonu, metastaz ve anjiyogeneze bir rol oynadığı ve tümör mikroçevresinde aracılık ettiği bildirilmiştir [231]. MMP-9, diğer dokuyu invaze eden tümör hücrelerinin yakınındaki bazal membranın tip IV kollajeninin bozulmasına neden olmakta ve metastazı indüklemektedir. MMP-9' un artan ekspresyonu meme, akciğer, kolon ve mide kanseri gibi çeşitli kanserlerde gösterilmiştir [223]. Meme kanseri hastalarının doku ve serum MMP-9 düzeyleri yüksek bulunurken, artan serum MMP-9 C-erbB-2 ekspresyonu ve artan doku MMP-9 ise lenf nodu metastazı ve ileri TNM evresi ile ilişkilendirilmiştir [232]. MMP-9 ve p53 ekspresyonları akciğer kanserli hastalarda da yüksek bulunurken, bu düzeylerin TNM evresi, farklılaşma derecesi, lenf nodu metastazı, sigara kullanımı ile korele olduğu bildirilmiştir [233]. Mide kanserinde doku, serum/plazma MMP-9 düzeylerinin arttığı, lenf nodu metastazı, lenfatik ve venöz invazyon ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmektedir [234]. MMP-9 ekspresyon düzeyleri ile mide kanseri invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon bulunmuştur [29, 30]. Sağlıklı dokularla karşılaştırıldığında mide kanseri dokularında artan MMP-9 düzeylerinin sağkalımın artışı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir [235]. Artan MMP-9 mRNA ekspresyonu tümör invazyonu, metastaz ve tümör evresi ile ilişkili bulunmuştur [236]. Mide kanserinde MMP-9 ekspresyonu tümör boyutu, lenf nodu metastazı, VEGF ekspresyonu ve mikrodamar yoğunluğu ile pozitif korelasyon göstermiştir [237].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- ELISA okuyucu (SpectraMax ABS Plus)
- Derin Dondurucu (Jouan VX 530)
- Vorteks (Firlabo 1640)
- İnkübatör (Biosan)
- Mikropipet (Mikropipet (Brand 20-200µL, Eppendorf 0,5-10 µL)
- Santrifüj (Nüve NF 800R)
- Santrifüj tüpü
- Mezür
- Ependorf tüp
- Falkon tüpü
- Spatül
- Erlen
- Eldiven
- Pipet

3.2. Kullanılan Kimyasallar

- Distile su

3.3. Kullanılan Ticari ELISA Kitleri

- Human Netrin-1 Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, China)
- Human UNC5B Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, China)
- Human Neogenin 1 Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, China)
- Human FAK Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, China)
- Human MMP-9 Elisa Kiti (Bioassay Technology Laboratory, China)

3.4. Hasta-Kontrol Grubu ve Etik Kurul Onayı

Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 01.11.2021 tarihli 54 numaralı karar ile onay alınmıştır (EK-1). Bu çalışma kapsamına,

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerine Kasım 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran mide kanseri tanısını yeni almış 50 erişkin hasta; kontrol grubunu oluşturmak amacıyla Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne rutin kontrol için gelen diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hiperparatiroidizm tanısı almamış 50 sağlıklı erişkin birey dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan hasta/sağlıklı gönüllülerin onamları alınmıştır ve hasta- sağlıklı kontrol grubuna ait bilgi formu ile demografik verileri toplanmıştır (EK-2, EK-3).

3.4.1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun işleme ve dışlama kriterleri

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun işleme kriterleri aşağıdaki gibidir:

Hasta grubunun işleme kriterleri

- Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran yeni teşhis almış mide kanseri hastaları
- 18 yaşın üstünde, 70 yaşın altında olma

Sağlıklı kontrol grubunun işleme kriterleri

- Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tıbbi kontrolleri yapılan diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hiperparatiroidizm tanısı almamış sağlıklı kadın ve erkekler
- 18 yaşın üstünde, 70 yaşın altında olma

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

Hasta grubunun dışlama kriterleri

- Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne gelen kemoterapi tedavisi almış mide kanseri hastaları
- Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne gelen radyoterapi tedavisi almış mide kanseri hastaları

- Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne gelen onkolojik cerrahi tedavisi görmüş kadınlar ve erkekler
- Daha önce herhangi bir malignite sebebiyle kemoterapi almış kadınlar ve erkekler
- 18 yaşın altında, 70 yaşın üstünde olmak
- Pankreas kanser hastaları

Sağlıklı kontrol grubunun dışlama kriterleri

- Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tıbbi kontrolleri yapılan diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hiperparatiroidizm tanısı alan kadınlar ve erkekler
- İmmünsupresif ilaç tedavisi alan hastalar
- 18 yaşın altında, 70 yaşın üstünde olmak

3.5. Kan Numunelerinin Toplanması

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan sarı kapaklı serum tüplerine alınan kan örnekleri Erzurum Bölge ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında 4000 rpm' de 15 dk santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar eppendorf tüplere bölünerek -80°C' de muhafaza edilmiştir.

3.6. ELISA Ölçümleri

Toplanan serum örneklerinde Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma laboratuvarında ELISA yöntemi ile netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 ölçümleri yapılmıştır.

3.6.1. Serum netrin-1 ölçümü

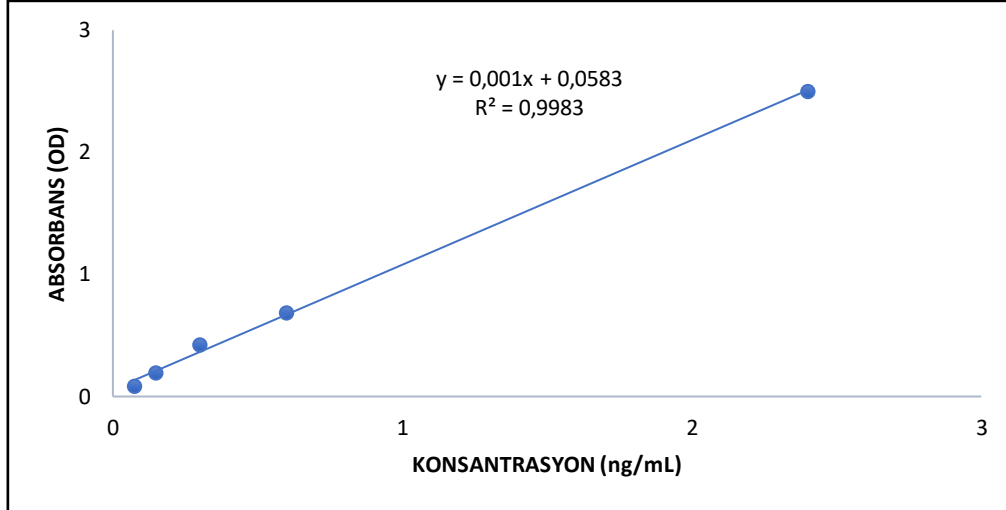
Serum netrin-1 ölçümü BT LAB (Çin) markalı kit (Katalog no: E1277Hu) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Kitin prensibi insan netrin-1 antikoru ile önceden kaplanmış plakaya serum örneklerindeki netrin-1 proteininin bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş netrin-1 antikoru eklenmesi ile serum netrin-1 proteinine bağlanmasına dayanmaktadır.

Deney protokolünde belirtilen aşamalara uygun olarak netrin-1 kitindeki standart çözeltiler kuyucuklara 50 µL, kör kuyucuklara 100 µL olacak şekilde eklenmiştir. Kalan kuyucuklara distile su ile 1:8 oranında seyreltilmiş serum örnekleri 40 µL hacminde eklenmiştir. Ardından sadece serum örneklerine 10 µL insan netrin-1 antikoru pipetlenmiştir. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklenmesini takiben plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plaka her yıkamada 30 saniye ile 1 dk süreyle beklenerek 300 µL yıkama tamponu ile 5 kere yıkanmıştır. Yıkama sonrası her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ve ardından 50 µL substrat solüsyonu B eklenmiştir. Plaka karanlıkta 37°C'de 10 dk boyunca yeni bir kapatıcı ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu eklendikten sonra 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her örneğin absorbansı ölçülmüştür.

Konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Çizelge 3.1.). Absorbans değerleri ölçülen serum örneklerinin kalibrasyon grafiği denklemi kullanılarak konsantrasyonları belirlenmiştir (Şekil 3.1.).

Çizelge 3.1. Netrin-1 standart konsantrasyonlarının absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
2,4	2,499
0,6	0,689
0,3	0,422
0,15	0,198
0,075	0,082



Şekil 3.1. Standart Netrin-1 kalibrasyon grafiği

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için çalışma grubundan 3 örnek seçilerek netrin-1 yöntem kesinliği belirlenmesi için ölçümleri yapılmıştır (Çizelge 3.2. ve Çizelge 3.3.).

Çizelge 3.2. Serum netrin-1 için gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	10,20	11,48	11,32
2. ölçüm (ng/mL)	10,43	12,47	11,15
3. ölçüm (ng/mL)	10,13	12,57	12,06
Ortalama değer	10,25	12,17	11,51
Standart sapma	0,15	0,60	0,48
Varyasyon katsayısı	1,46	4,93	4,17

Çizelge 3.3. Serum netrin-1 için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	12,30	11,55	10,91
2. ölçüm (ng/mL)	12,68	11,25	11,01
3. ölçüm (ng/mL)	12,79	11,71	11,94
Ortalama değer	12,60	11,50	11,28
Standart sapma	0,26	0,23	0,57
Varyasyon katsayısı	2,06	2	5,05

3.6.2. Serum UNC5B ölçümü

Serum UNC5B ölçümü BT LAB (Çin) markalı kit (Katalog no: E4182hu) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Kitin prensibi insan UNC5B antikoru ile önceden kaplanmış plakaya serum örneklerindeki UNC5B proteininin bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş UNC5B antikoru eklenmesi ile serum UNC5B proteinine bağlanmasına dayanmaktadır.

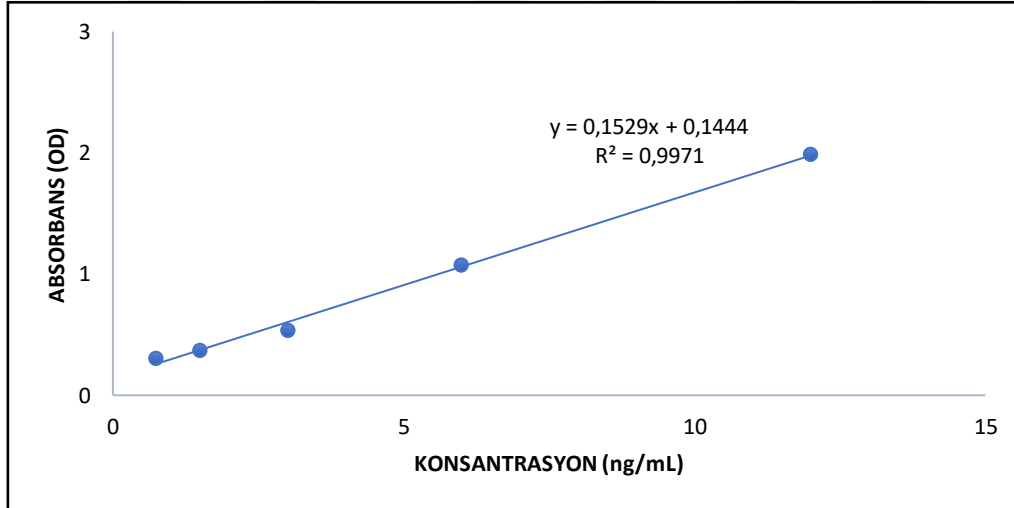
Deney protokolünde belirtilen aşamalara uygun olarak UNC5B kitindeki standart çözeltiler kuyucuklara 50 µL, kör kuyucuklara 100 µL olacak şekilde eklenmiştir. Kalan kuyucuklara distile su ile 1:8 oranında seyreltilmiş serum örnekleri 40 µL hacminde eklenmiştir. Ardından sadece serum örneklerine 10 µL insan UNC5B antikoru pipetlenmiştir. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklenmesini takiben plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plaka her yıkamada 30 saniye ile 1 dk süreyle beklenerek 300 µL yıkama tamponu ile 5 kere yıkanmıştır. Yıkama sonrası her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ve ardından 50 µL substrat solüsyonu B eklenmiştir. Plaka karanlıkta 37°C'de 10 dk boyunca yeni bir kapatıcı ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu eklendikten sonra 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her örneğin absorbansı ölçülmüştür.

Konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Çizelge 3.4.). Absorbans değerleri ölçülen

serum örneklerinin kalibrasyon grafiği denklemi kullanılarak konsantrasyonları belirlenmiştir (Şekil 3.2.).

Çizelge 3.4. UNC5B standart konsantrasyonlarının absorbens değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
12	1,986
6	1,072
3	0,543
1,5	0,372
0,75	0,303



Şekil 3.2. Standart UNC5B kalibrasyon grafiği

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için çalışma grubundan 3 örnek seçilerek UNC5B yöntem kesinliği belirlenmesi için ölçümleri yapılmıştır (Çizelge 3.5. ve Çizelge 3.6.).

Çizelge 3.5. Serum UNC5B için gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	88,21	94,20	100,73
2. ölçüm (ng/mL)	76,55	88,87	87,86
3. ölçüm (ng/mL)	88,92	80,27	94,40
Ortalama değer	84,56	87,78	94,33
Standart sapma	6,94	7,03	6,43
Varyasyon katsayısı	8,20	8	6,81

Çizelge 3.6. Serum UNC5B için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	116,39	107,40	97,98
2. ölçüm (ng/mL)	109,38	110,19	96,91
3. ölçüm (ng/mL)	97,87	100,58	102,29
Ortalama değer	107,88	106,06	99,06
Standart sapma	9,35	4,94	2,85
Varyasyon katsayısı	8,67	4,66	2,88

3.6.3. Serum neogenin ölçümü

Serum neogenin ölçümü BT LAB (Çin) markalı kit (Katalog no: E2388Hu) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Kitin prensibi insan neogenin antikoru ile önceden kaplanmış plakaya serum örneklerindeki neogenin proteininin bağlanması ve daha sonra biyotillenmiş neogenin antikoru eklenmesi ile serum neogenin proteinine bağlanmasına dayanmaktadır.

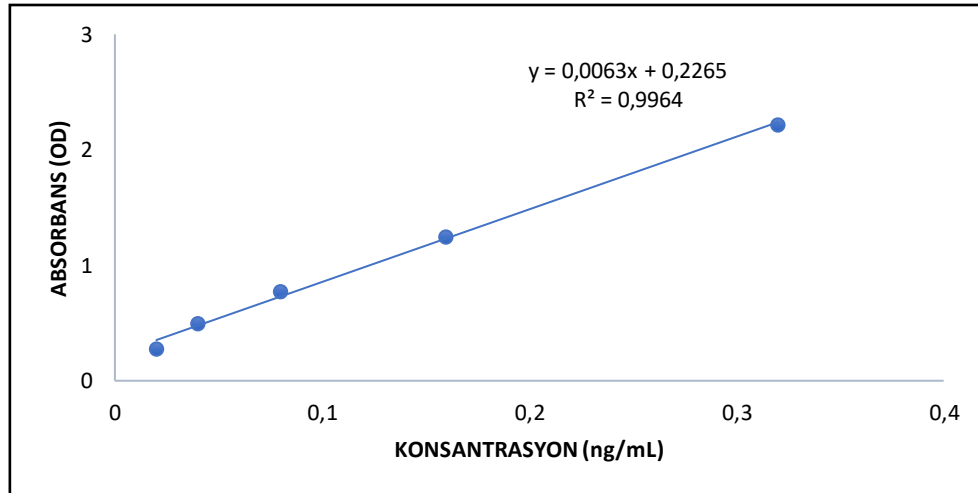
Deney protokolünde belirtilen aşamalara uygun olarak neogenin kitindeki standart çözeltiler kuyucuklara 50 µL, kör kuyucuklara 100 µL olacak şekilde eklenmiştir. Kalan kuyucuklara distile su ile 1:10 oranında seyreltilmiş serum örnekleri 40 µL hacminde eklenmiştir. Ardından sadece serum örneklerine 10 µL insan neogenin antikoru pipetlenmiştir. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklenmesini takiben plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. Inkübasyon sonrası plaka her yıkamada 30 saniye ile 1 dk

süreyle beklenerek 300 µl yıkama tamponu ile 5 kere yıkanmıştır. Yıkama sonrası her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ve ardından 50 µL substrat solüsyonu B eklenmiştir. Plaka karanlıkta 37°C'de 10 dk boyunca yeni bir kapatıcı ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu eklendikten sonra 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her örneğin absorbansı ölçülmüştür.

Konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Çizelge 3.7.). Absorbans değerleri ölçülen serum örneklerinin kalibrasyon grafiği denklemi kullanılarak konsantrasyonları belirlenmiştir (Şekil 3.3.).

Çizelge 3.7. Neogenin standart konsantrasyonlarının absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
0,32	2,220
0,16	1,250
0,08	0,777
0,04	0,503
0,02	0,282



Şekil 3.3. Standart Neogenin kalibrasyon grafiği

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için çalışma grubundan 3 örnek seçilerek neogenin yöntem kesinliği belirlenmesi için ölçümleri yapılmıştır (Çizelge 3.8. ve Çizelge 3.9.).

Çizelge 3.8. Serum neogenin için gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	2,96	3,37	3,18
2. ölçüm (ng/mL)	3,15	3,26	3,32
3. ölçüm (ng/mL)	3,00	3,22	2,83
Ortalama değer	3,04	3,28	3,11
Standart sapma	0,10	0,08	0,25
Varyasyon katsayısı	3,3	2,44	8,03

Çizelge 3.9. Serum neogenin için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	3,06	3,37	2,67
2. ölçüm (ng/mL)	3,12	3,3	2,63
3. ölçüm (ng/mL)	2,66	3,06	2,77
Ortalama değer	2,95	3,24	2,69
Standart sapma	0,25	0,16	0,07
Varyasyon katsayısı	8,47	4,94	2,6

3.6.4. Serum FAK ölçümü

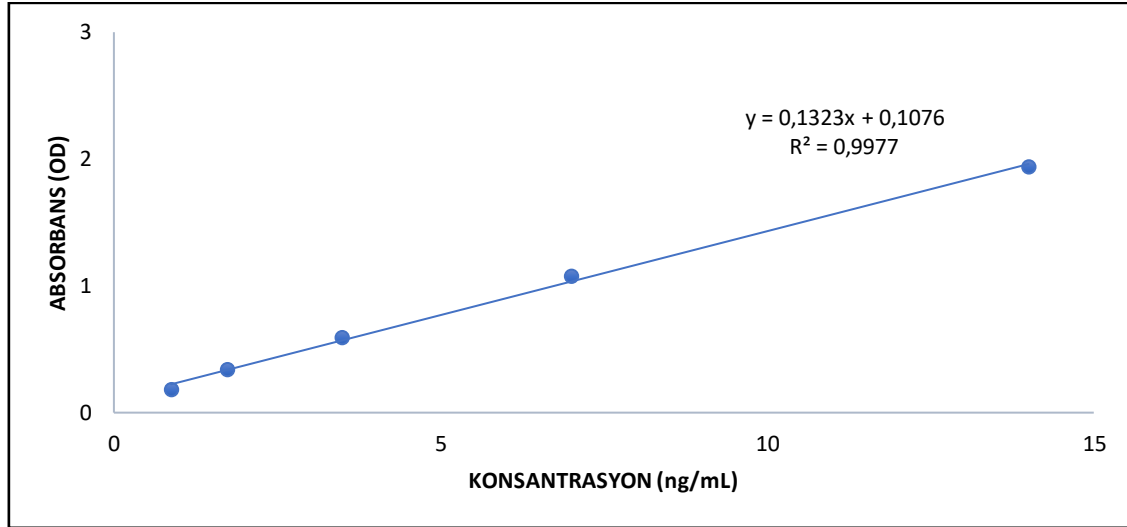
Serum FAK ölçümü BT LAB (Çin) markalı kit (Katalog no: E0874Hu) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Kitin prensibi insan FAK antikoru ile önceden kaplanmış plakaya serum örneklerindeki FAK proteininin bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş FAK antikoru eklenmesi ile serum FAK proteinine bağlanmasına dayanmaktadır.

Deney protokolünde belirtilen aşamalara uygun olarak FAK kitindeki standart çözeltiler kuyucuklara 50 µL, kör kuyucuklara 100 µL olacak şekilde eklenmiştir. Kalan kuyucuklara distile su ile 1:2 oranında seyreltilmiş serum örnekleri 40 µL hacminde eklenmiştir. Ardından sadece serum örneklerine 10 µL insan FAK antikoru pipetlenmiştir. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklenmesini takiben plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plaka her yıkamada 30 saniye ile 1 dk süreyle beklenerek 300 µL yıkama tamponu ile 5 kere yıkanmıştır. Yıkama sonrası her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ve ardından 50 µL substrat solüsyonu B eklenmiştir. Plaka karanlıkta 37°C'de 10 dk boyunca yeni bir kapatıcı ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu eklendikten sonra 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanarak her örneğin absorbansı ölçülmüştür.

Konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Çizelge 3.10). Absorbans değerleri ölçülen serum örneklerinin kalibrasyon grafiği denklemi kullanılarak konsantrasyonları belirlenmiştir (Şekil 3.4.).

Çizelge 3.10. FAK standart konsantrasyonlarının absorbans değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
14	1,935
7	1,079
3,5	0,59
1,75	0,339
0,875	0,184



Şekil 3.4. Standart FAK kalibrasyon grafiği

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için çalışma grubundan 3 örnek seçilerek FAK yöntem kesinliği belirlenmesi için ölçümleri yapılmıştır (Çizelge 3.11 ve Çizelge 3.12).

Çizelge 3.11. Serum FAK için gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	16,68	17,33	11,92
2. ölçüm (ng/mL)	15,85	19,81	13,44
3. ölçüm (ng/mL)	18,72	17,25	13,78
Ortalama değer	17,08	18,13	13,05
Standart sapma	1,48	1,45	0,99
Varyasyon katsayısı	8,66	7,99	7,58

Çizelge 3.12. Serum FAK için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	14,62	15,9	16,51
2. ölçüm (ng/mL)	14,47	16,26	16,29
3. ölçüm (ng/mL)	13,23	16,53	14,95
Ortalama değer	14,11	16,23	15,92
Standart sapma	0,76	0,32	0,84
Varyasyon katsayısı	5,38	1,97	5,27

3.6.5. Serum MMP-9 ölçümü

Serum MMP-9 ölçümü BT LAB (Çin) markalı kit (Katalog no: E0936Hu) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Kitin prensibi insan MMP-9 antikoru ile önceden kaplanmış plakaya serum örneklerindeki MMP-9 proteininin bağlanması ve daha sonra biyotinlenmiş MMP-9 antikoru eklenmesi ile serum MMP-9 proteinine bağlanmasına dayanmaktadır.

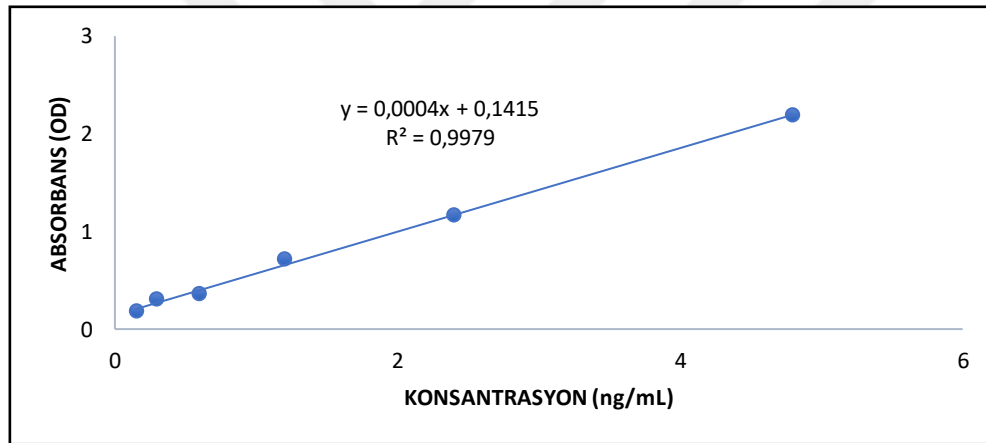
Deney protokolünde belirtilen aşamalara uygun olarak MMP-9 kitindeki standart çözeltiler kuyucuklara 50 µL, kör kuyucuklara 100 µL olacak şekilde eklenmiştir. Kalan kuyucuklara distile su ile 1:100 oranında seyreltilmiş serum örnekleri 40 µL hacminde eklenmiştir. Ardından sadece serum örneklerine 10 µL insan MMP-9 antikoru pipetlenmiştir. Daha sonra standart ve numune kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP eklenmesini takiben plakanın üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası plaka her yıkamada 30 saniye ile 1 dk süreyle beklenerek 300 µL yıkama tamponu ile 5 kere yıkanmıştır. Yıkama sonrası her kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ve ardından 50 µL substrat solüsyonu B eklenmiştir. Plaka karanlıkta 37°C'de 10 dk boyunca yeni bir kapatıcı ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µL Stop Solüsyonu eklendikten sonra 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilok okuyucu kullanarak her örneğin absorbansı ölçülmüştür.

Konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerin absorbans değerleri ölçülerek kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur (Çizelge 3.13). Absorbans değerleri ölçülen

serum örneklerinin kalibrasyon grafiği denklemi kullanılarak konsantrasyonları belirlenmiştir (Şekil 3.5.).

Çizelge 3.13. MMP-9 standart konsantrasyonlarının absorbens değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
4,80	2,191
2,40	1,160
1,20	0,709
0,60	0,361
0,30	0,298
0,15	0,175



Şekil 3.5. Standart MMP-9 kalibrasyon grafiği

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik

Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik için çalışma grubundan 3 örnek seçilerek MMP-9 yöntem kesinliği belirlenmesi için ölçümleri yapılmıştır (Çizelge 3.14 ve Çizelge 3.15.).

Çizelge 3.14. Serum MMP-9 için gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	176,37	251,37	342,56
2. ölçüm (ng/mL)	171,87	229,62	318,87
3. ölçüm (ng/mL)	190,12	274,62	319,12
Ortalama değer	179,45	251,87	326,85
Standart sapma	9,51	22,5	13,6
Varyasyon katsayısı	5,3	8,93	4,16

Çizelge 3.15. Serum MMP-9 için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1. ölçüm (ng/mL)	355,00	316,00	314,57
2. ölçüm (ng/mL)	328,12	306,37	312,37
3. ölçüm (ng/mL)	361,12	273,87	321,87
Ortalama değer	348,08	298,75	316,27
Standart sapma	17,55	22,07	4,97
Varyasyon katsayısı	5,04	7,39	1,57

3.7. Mide Kanserinde Prognostik Faktörlerin Sınıflandırılması

Çalışma kapsamında hasta grubunda performans skoru, tümör boyutu, tümör tipi, midede etkilenen bölge, tümör farklılaşması, lenfatik metastaz, uzak metastaz varlığı ve TNM evresi gibi prognostik değerlendirmeler Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bilim dalında yapılmıştır.

Mide kanseri hastalarında ECOG performans skoru 0-1 ve 2-4; tümör tipi adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve malign nöroendokrin tümör; etkilenen mide bölgeleri kardial, fundus, korpus ve pilor; tümör farklılaşması iyi, orta ve kötü; lenfatik metastaz Nx, N0, N1, N2 ve N3; uzak metastaz var-yok; TNM evresi I-II ve III-IV olarak gruplandırılmıştır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin analizleri IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapılmıştır. Veriler ortalama, standart hata, yüzde ve sayı olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk (W) testi, Kolmogorov-Smirnov testi, Q-Q plot, Skewness ve Kurtosis ile bakılmıştır. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım için Independent Samples T testi, normal dağılımın olmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılımda ANOVA testi, normal dağılımın olmadığı durumda Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığına Tamhane's T2 testi kullanılarak yapılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrası post-hoc testler Kruskal-Wallis One-Way ANOVA testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. İki nicel değişkenin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlanıyorsa Pearson korelasyonu ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Kasım 2021- Kasım 2022 tarihleri arasında Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran yeni tanı almış 50 mide kanserli hasta ile rutin kontrol için hastaneye başvuran 50 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Çalışma grubunda yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol kullanımı, ailede kanser öyküsü, kronik hastalık ve ilaç kullanım durumu istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda VKİ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunurken ($p<0,01$); yaş, cinsiyet, ailede kanser hikayesi, ilaç, sigara ve alkol kullanımı faktörleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri

		Hasta (N=50)	Kontrol (N=50)
Yaş (yıl) ($X\pm SH$)		59,14 $\pm$ 0,96	56,58 $\pm$ 1,04
Yaş grupları	<60	22 (%44)	32 (%64)
	$\geq$ 60	28 (%56)	18 (%36)
Cinsiyet	Kadın	20 (%40)	20 (%40)
	Erkek	30 (%60)	30 (%60)
VKİ (kg/m^2) ($X\pm SH$)		25,03 $\pm$ 0,73*	28,92 $\pm$ 0,78
VKİ	$\leq$ 25	25 (%50)	13 (%26)
	25< ve $\leq$ 30	19 (%38)	15 (%30)
	>30	6 (%12)	22 (%44)
Sigara Kullanımı	Var	11 (%22)	13 (%26)
	Yok	39 (%78)	37 (%74)
Alkol Kullanımı	Var	1 (%2)	-
	Yok	49 (%98)	50 (%100)
Ailede Kanser Öyküsü	Var	22 (%44)	21 (%42)
	Yok	28 (%56)	29 (%58)

Çizelge 4.1. (devam) Çalışma grubunun karakteristik özellikleri

		Hasta (N=50)	Kontrol (N=50)
Kronik Hastalık	Var	13 (%26) ^a	-
	Yok	37 (%74)	50 (%100)
İlaç Kullanımı	Var	13 (%26) ^b	-
	Yok	37 (%74)	50 (%100)

*Kontrol grubuna göre anlamlı farklılık, p=0,001

^aTip 2 Diyabet(3), Hipertansiyon(10)

^bAntidiyabetik(3), Antihipertansif(10)

ECOG performans skoru (PS), tümör boyutu, tümör tipi, etkilenen bölge, tümör farklılaşması, metastaz durumu, uzak metastaz ve TNM evresine göre belirlenen mide kanserli hasta grubunun dağılımı Çizelge 4.2.'de yer almaktadır.

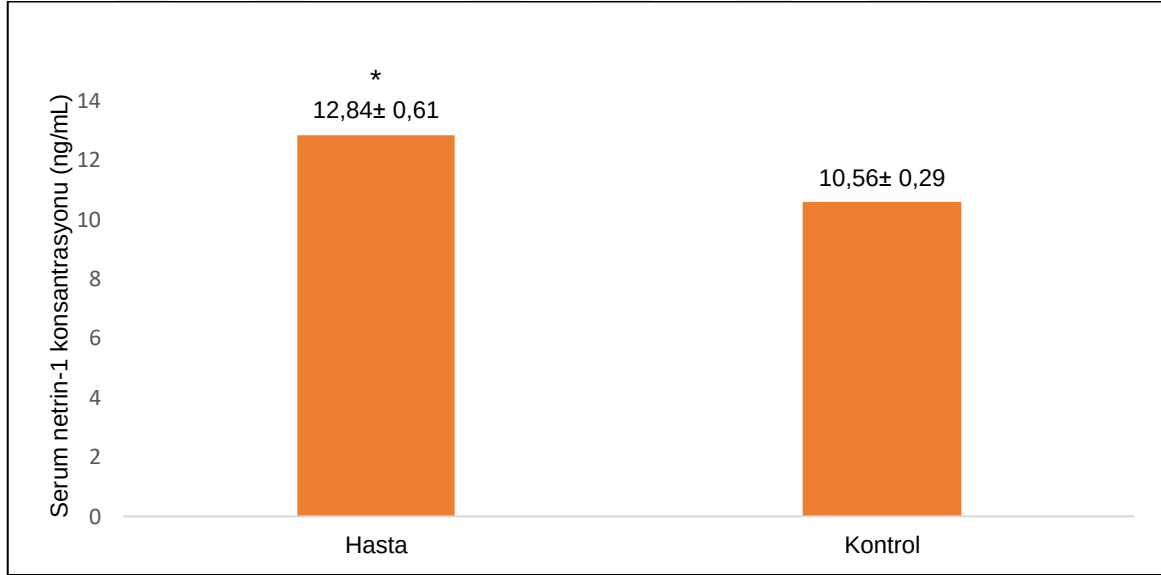
Çizelge 4.2. Hasta grubu dağılımı

		N	%
ECOG performans skoru	PS 0	40	80
	PS 1	10	20
Tümör boyutu	≤25	27	55,1
	>25	22	44,9
Tümör tipi	Adenokarsinom	41	82
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	8	16
	Malignnöroendokrin tümör	1	2
Etkilenen bölge	Kardia	33	66
	Fundus	1	2
	Korpus	12	24
	Pilor	4	8
Tümör farklılaşması	İyi	1	3,7
	Orta	5	18,5
	Kötü	21	77,8
Lenfatik metastaz	Nx	-	-
	N0	4	8
	N1	1	2
	N2	-	-
	N3	45	90

Çizelge 4.2. (devam) Hasta grubu dağılımı

		N	%
Uzak metastaz	Var	20	40
	Yok	30	60
TNM evresi	I-II	3	6
	III-IV	47	94

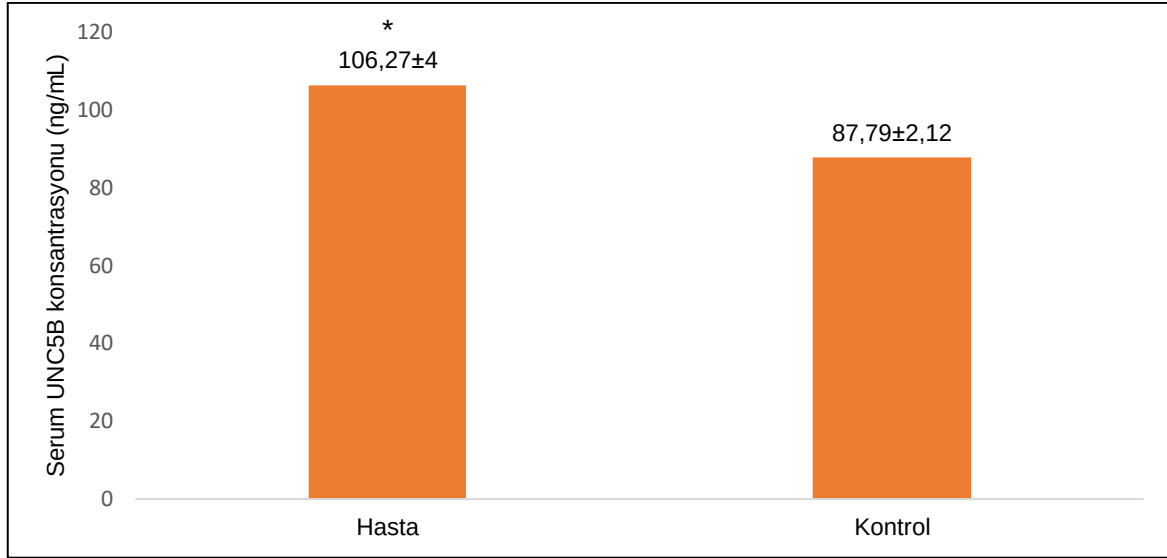
Mide kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum netrin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda serum netrin-1 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (Şekil 4.1.).



*Kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık, $p<0,01$

Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu serum netrin-1 değerleri

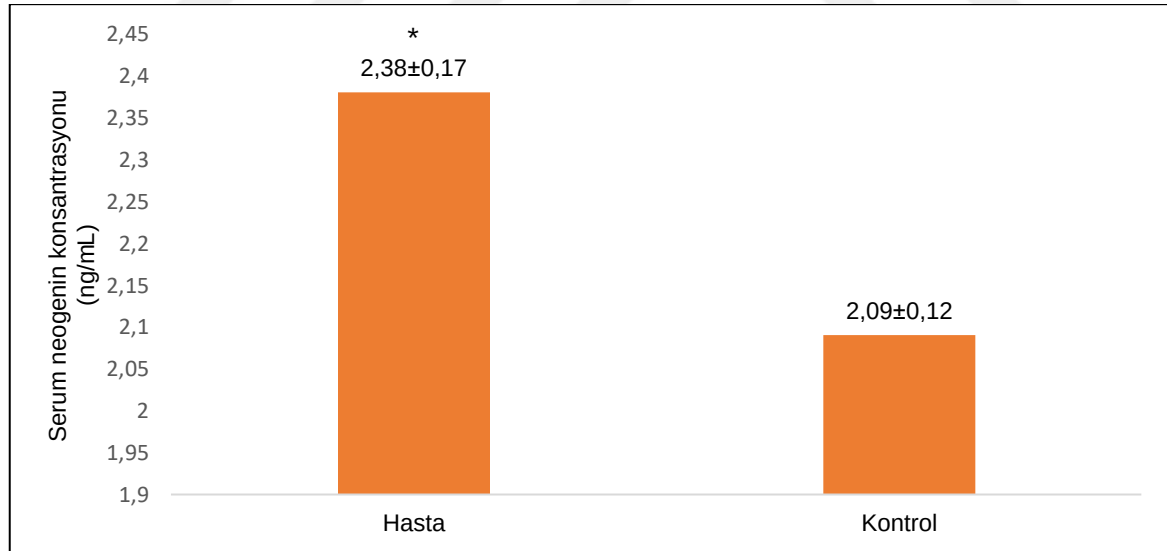
Mide kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum UNC5B düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda serum UNC5B düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (Şekil 4.2.).



* Kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık, $p<0,01$

Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubu serum UNC5B değerleri

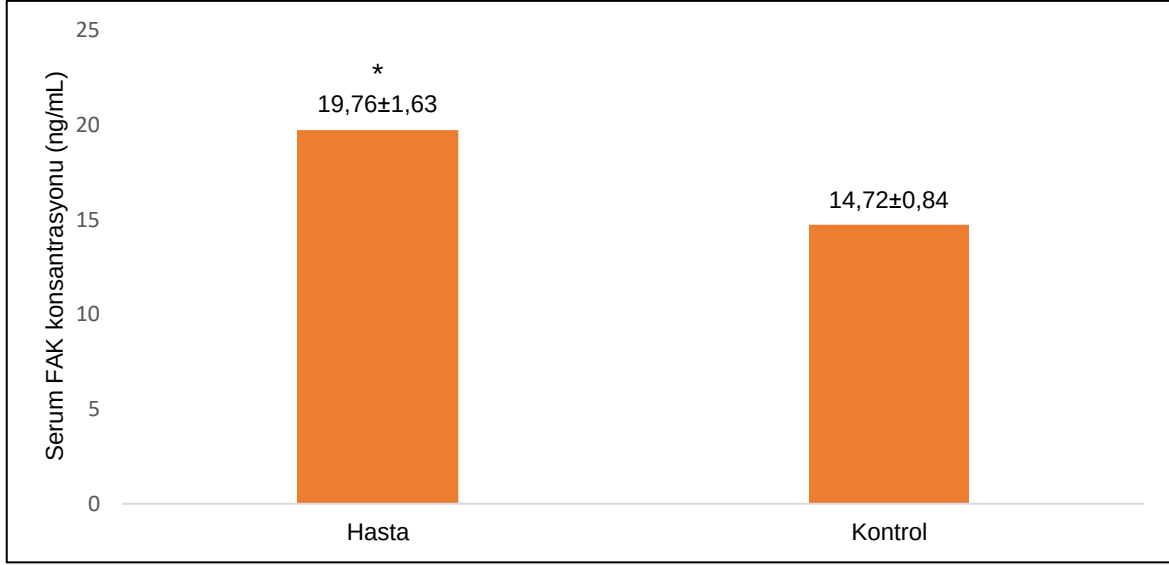
Mide kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum neogenin düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda serum neogenin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 4.3.).



* Kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık, $p<0,05$

Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubu serum neogenin değerleri

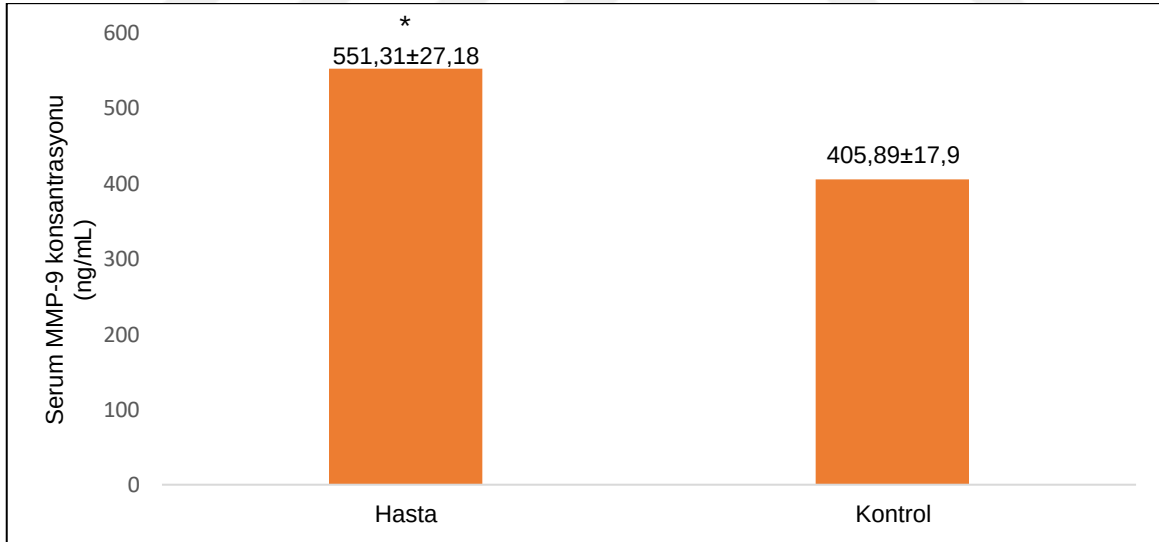
Mide kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum FAK düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda serum FAK düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (Şekil 4.4.).



* Kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık, $p < 0,01$

Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubu serum FAK değerleri

Mide kanserli hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum MMP-9 düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda serum MMP-9 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$) (Şekil 4.5.).



* Kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık, $p < 0,01$

Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubu serum MMP-9 değerleri

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde < 60 ve ≥ 60 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. Mide kanserli hastalarda ölçülen serum parametrelerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

	Yaş	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	<60	22	12,82 $\pm$ 0,85	>0,05
	$\geq$ 60	28	12,87 $\pm$ 0,88	
UNC5B (ng/mL)	<60	22	102,77 $\pm$ 6,42	>0,05
	$\geq$ 60	28	109,04 $\pm$ 5,12	
Neogenin (ng/mL)	<60	22	2,15 $\pm$ 0,24	>0,05
	$\geq$ 60	28	2,57 $\pm$ 0,24	
FAK (ng/mL)	<60	22	18,92 $\pm$ 2,72	>0,05
	$\geq$ 60	28	20,43 $\pm$ 2,02	
MMP-9 (ng/mL)	<60	22	567,42 $\pm$ 42,15	>0,05
	$\geq$ 60	28	538,66 $\pm$ 36	

Sağlıklı kontrollerde serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri yaş gruplarında değerlendirilmiştir (Çizelge 4.4.). 60 yaş altı kontrol grubuna göre 60 yaş üstü kontrollerin serum FAK ve MMP-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$). Diğer parametrelerde yaş gruplarına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.4. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

	Yaş	N (50)	Ortalama ± SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	<60	32	10,38±0,38	>0,05
	≥60	18	10,91±0,44	
UNC5B (ng/mL)	<60	32	87,29±3,08	>0,05
	≥60	18	88,69±2,32	
Neogenin (ng/mL)	<60	32	2,02±0,16	>0,05
	≥60	18	2,24±0,19	
FAK (ng/mL)	<60	32	13,35±1,07	<0,01
	≥60	18	17,19±1,19 ^a	
MMP-9 (ng/mL)	<60	32	373,25±20,31	<0,05
	≥60	18	463,93±30,32 ^b	

^{a,b}60 yaş altı grubuna göre anlamlı farklılık, sırasıyla p<0,01, p<0,05

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın ve erkek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. Mide kanserli hastalarda ölçülen serum parametrelerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Cinsiyet	N (50)	Ortalama ± SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Kadın	20	12,69±0,63	>0,05
	Erkek	30	12,95±0,95	
UNC5B (ng/mL)	Kadın	20	100,12±4,74	>0,05
	Erkek	30	110,39±5,82	
Neogenin (ng/mL)	Kadın	20	2,17±0,21	>0,05
	Erkek	30	2,54±0,25	
FAK (ng/mL)	Kadın	20	18,24±2,25	>0,05
	Erkek	30	20,77±2,28	
MMP-9 (ng/mL)	Kadın	20	500,25±43,87	>0,05
	Erkek	30	585,36±33,78	

Sağlıklı kontrollerde serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadın ve erkek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.6.).

Çizelge 4.6. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi

	Cinsiyet	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Kadın	20	10,39 $\pm$ 0,36	>0,05
	Erkek	30	10,69 $\pm$ 0,43	
UNC5B (ng/mL)	Kadın	20	87,03 $\pm$ 2,17	>0,05
	Erkek	30	88,31 $\pm$ 3,27	
Neogenin (ng/mL)	Kadın	20	2,12 $\pm$ 0,18	>0,05
	Erkek	30	2,09 $\pm$ 0,17	
FAK (ng/mL)	Kadın	20	14,19 $\pm$ 1,17	>0,05
	Erkek	30	15,09 $\pm$ 1,18	
MMP-9 (ng/mL)	Kadın	20	397,26 $\pm$ 21,70	>0,05
	Erkek	30	418,84 $\pm$ 31,20	

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri ≤ 25 , 25-30, >30 olarak ayrılan VKİ gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.7.)

Çizelge 4.7. Mide kanserli hastalarda ölçülen serum parametrelerinin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi

	VKİ	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	≤ 25	25	13,05 $\pm$ 1,07	>0,05
	25-30	19	12,62 $\pm$ 0,81	
	>30	6	12,7 $\pm$ 0,41	
UNC5B (ng/mL)	≤ 25	25	106,98 $\pm$ 6,31	>0,05
	25-30	19	105,32 $\pm$ 6,26	
	>30	6	106,38 $\pm$ 8,2	
Neogenin (ng/mL)	≤ 25	25	2,74 $\pm$ 0,24	>0,05
	25-30	19	2,12 $\pm$ 0,27	
	>30	6	1,76 $\pm$ 0,36	
FAK (ng/mL)	≤ 25	25	19,51 $\pm$ 2,49	>0,05
	25-30	19	19,74 $\pm$ 2,51	
	>30	6	20,84 $\pm$ 4,5	
MMP-9 (ng/mL)	≤ 25	25	567,69 $\pm$ 36,91	>0,05
	25-30	19	536,25 $\pm$ 50,45	
	>30	6	530,77 $\pm$ 60,2	

Sağlıklı kontrollerde serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri ≤ 25 , 25-30, >30 olarak ayrılan VKİ gruplarında değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.8.)

Çizelge 4.8. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin VKİ gruplarına göre değerlendirilmesi

	VKİ	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
	≤ 25	13	9,7 $\pm$ 0,53	
Netrin-1 (ng/mL)	25-30	15	11,06 $\pm$ 0,45	>0,05
	>30	22	10,74 $\pm$ 0,48	
	≤ 25	13	83,66 $\pm$ 2,93	
UNC5B (ng/mL)	25-30	15	89,73 $\pm$ 3,03	>0,05
	>30	22	88,91 $\pm$ 4,03	
	≤ 25	13	1,93 $\pm$ 0,23	
Neogenin (ng/mL)	25-30	15	2,44 $\pm$ 0,21	>0,05
	>30	22	1,95 $\pm$ 0,19	
	≤ 25	13	14,57 $\pm$ 1,59	
FAK (ng/mL)	25-30	15	14,12 $\pm$ 1,46	>0,05
	>30	22	15,23 $\pm$ 1,38	
	≤ 25	13	422,2 $\pm$ 24,67	
MMP-9 (ng/mL)	25-30	15	371,55 $\pm$ 33,46	>0,05
	>30	22	419,66 $\pm$ 30,49	

Hasta grubunda serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 değerleri sigara kullanma durumuna göre değerlendirilmiştir (Çizelge 4.9.). Sigara kullanan hastaların serum MMP-9 düzeyi kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Serum netrin-1, UNC5B, neogenin ve FAK değerlerinde sigara kullanma durumuna göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.9. Mide kanseri hastalarında ölçülen serum parametrelerinin sigara kullanma durumuna göre değerlendirilmesi

	Sigara kullanımı	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Var	11	13,4 $\pm$ 2,08	>0,05
	Yok	39	12,69 $\pm$ 0,54	
UNC5B (ng/mL)	Var	11	116,44 $\pm$ 11,82	>0,05
	Yok	39	103,41 $\pm$ 3,89	
Neogenin (ng/mL)	Var	11	2,69 $\pm$ 0,5	>0,05
	Yok	39	2,3 $\pm$ 0,17	
FAK (ng/mL)	Var	11	22,78 $\pm$ 4,94	>0,05
	Yok	39	18,91 $\pm$ 1,58	
MMP-9 (ng/mL)	Var	11	658,9 $\pm$ 50,71*	<0,05
	Yok	39	520,96 $\pm$ 30,34	

*Sigara kullanmayanlara göre anlamlı farklılık, $p < 0,05$

Sağlıklı kontrollerde serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri sigara kullanım durumuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.10. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin sigara kullanma durumuna göre değerlendirilmesi

	Sigara kullanımı	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Var	13	10,9 $\pm$ 0,58	>0,05
	Yok	37	10,45 $\pm$ 0,34	
UNC5B (ng/mL)	Var	13	84,61 $\pm$ 2,72	>0,05
	Yok	37	88,91 $\pm$ 2,7	
Neogenin (ng/mL)	Var	13	2,11 $\pm$ 0,23	>0,05
	Yok	37	2,09 $\pm$ 0,15	
FAK (ng/mL)	Var	13	15,13 $\pm$ 1,74	>0,05
	Yok	37	14,58 $\pm$ 0,97	
MMP-9 (ng/mL)	Var	13	401,23 $\pm$ 29,83	>0,05
	Yok	37	407,53 $\pm$ 22,02	

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri ailede kanser öyküsünün varlığına veya yokluğuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.11.).

Çizelge 4.11. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin ailede kanser öyküsü durumuna göre değerlendirilmesi

	Ailede kanser öyküsü	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Var	22	12,93 $\pm$ 0,88	>0,05
	Yok	28	12,77 $\pm$ 0,86	
UNC5B (ng/mL)	Var	22	109,4 $\pm$ 6,16	>0,05
	Yok	28	103,82 $\pm$ 5,32	
Neogenin (ng/mL)	Var	22	2,43 $\pm$ 0,23	>0,05
	Yok	28	2,35 $\pm$ 0,24	
FAK (ng/mL)	Var	22	20,64 $\pm$ 2,67	>0,05
	Yok	28	19,07 $\pm$ 2,05	
MMP-9 (ng/mL)	Var	22	529,28 $\pm$ 44,56	>0,05
	Yok	28	568,62 $\pm$ 34	

Sağlıklı kontrollerde serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri ailede kanser öyküsünün varlığına veya yokluğuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.12.).

Çizelge 4.12. Sağlıklı kontrollerde ölçülen serum parametrelerinin ailede kanser öyküsü durumuna göre değerlendirilmesi

	Ailede kanser öyküsü	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Var	21	10,84 $\pm$ 0,52	>0,05
	Yok	29	10,37 $\pm$ 0,33	
UNC5B (ng/mL)	Var	21	88,96 $\pm$ 4,2	>0,05
	Yok	29	86,95 $\pm$ 2,11	
Neogenin (ng/mL)	Var	21	2,39 $\pm$ 0,19	>0,05
	Yok	29	1,88 $\pm$ 0,15	
FAK (ng/mL)	Var	21	16,3 $\pm$ 1,69	>0,05
	Yok	29	13,59 $\pm$ 0,73	
MMP-9 (ng/mL)	Var	21	435,56 $\pm$ 31,35	>0,05
	Yok	29	384,4 $\pm$ 20,46	

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri ECOG performans skoruna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.13.).

Çizelge 4.13. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin ECOG performans skoruna göre değerlendirilmesi

	Performans skoru	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	0	40	13,12 $\pm$ 0,75	>0,05
	1	10	11,73 $\pm$ 0,48	
UNC5B (ng/mL)	0	40	109,52 $\pm$ 4,81	>0,05
	1	10	93,27 $\pm$ 3,43	
Neogenin (ng/mL)	0	40	2,42 $\pm$ 0,2	>0,05
	1	10	2,26 $\pm$ 0,27	
FAK (ng/mL)	0	40	20,52 $\pm$ 2	>0,05
	1	10	16,73 $\pm$ 1,28	
MMP-9 (ng/mL)	0	40	571,3 $\pm$ 29,24	>0,05
	1	10	471,37 $\pm$ 66,36	

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri tümör boyutuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.14.).

Çizelge 4.14. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin tümör boyutuna göre değerlendirilmesi

	Tümör boyutu(mm)	N (49)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	≤ 25	27	13,62 $\pm$ 0,99	>0,05
	>25	22	11,88 $\pm$ 0,64	
UNC5B (ng/mL)	≤ 25	27	113,3 $\pm$ 6,2	>0,05
	>25	22	98,05 $\pm$ 4,51	
Neogenin (ng/mL)	≤ 25	27	2,34 $\pm$ 0,27	>0,05
	>25	22	2,49 $\pm$ 0,19	
FAK (ng/mL)	≤ 25	27	21,39 $\pm$ 2,51	>0,05
	>25	22	17,89 $\pm$ 2,04	
MMP-9 (ng/mL)	≤ 25	27	564,92 $\pm$ 33,12	>0,05
	>25	22	532,37 $\pm$ 47,1	

Hasta grubunda serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 değerleri tümör tiplerine göre değerlendirilmiştir (Çizelge 4.15.). Adenokarsinoma göre taşlı yüzük hücreli karsinom tümör tipinde hastaların serum FAK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Diğer parametrelerde tümör tipine göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.15. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin tümör tipine göre değerlendirilmesi

	Tümör tipi	N (49)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Adenokarsinom	41	12,76 $\pm$ 0,64	>0,05
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	8	13,74 $\pm$ 2,05	
UNC5B (ng/mL)	Adenokarsinom	41	105,18 $\pm$ 4,27	>0,05
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	8	111,81 $\pm$ 12,73	
Neogenin (ng/mL)	Adenokarsinom	41	2,4 $\pm$ 0,17	>0,05
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	8	2,43 $\pm$ 0,57	
FAK (ng/mL)	Adenokarsinom	41	18,7 $\pm$ 1,75	<0,05
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	8	26,11 $\pm$ 4,28*	
MMP-9 (ng/mL)	Adenokarsinom	41	549,51 $\pm$ 29,75	>0,05
	Taşlı yüzük hücreli karsinom	8	532,09 $\pm$ 73,61	

*Adenokarsinoma göre anlamlı farklılık, $p<0,05$

Hasta grubunda serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 değerleri tümörün etkilediği mide bölümüne göre değerlendirilmiştir (Çizelge 4.16.). Midenin pilor bölümüne göre kardia bölümü etkilenen hastaların netrin-1 serum seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Serum neogenin seviyeleri korpus bölümüne göre midenin kardia bölümünde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Diğer parametrelerde etkilenen mide bölümüne göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.16. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin etkilenen mide bölümüne göre değerlendirilmesi

	Etkilenen bölge	N (49)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Kardia	33	13,78 $\pm$ 0,86 ^a	<0,05
	Korpus	12	11,07 $\pm$ 0,51	
	Pilor	4	10,36 $\pm$ 0,49	
UNC5B (ng/mL)	Kardia	33	111,17 $\pm$ 5,76	>0,05
	Korpus	12	96,47 $\pm$ 2,97	
	Pilor	4	94,09 $\pm$ 6,46	
Neogenin (ng/mL)	Kardia	33	2,73 $\pm$ 0,22 ^b	<0,001
	Korpus	12	1,51 $\pm$ 0,16	
	Pilor	4	2,25 $\pm$ 0,51	
FAK (ng/mL)	Kardia	33	21,93 $\pm$ 2,31	>0,05
	Korpus	12	16,38 $\pm$ 1,63	
	Pilor	4	14,58 $\pm$ 1,5	
MMP-9 (ng/mL)	Kardia	33	525,49 $\pm$ 33,96	>0,05
	Korpus	12	611,51 $\pm$ 47,42	
	Pilor	4	565,22 $\pm$ 136,5	

^aPilor bölümüne göre anlamlı farklılık, p<0,05

^bKorpus bölümüne göre anlamlı farklılık, p<0,001

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri patoloji raporunda belirtilen tümör farklılaşması yönünden değerlendirildiğinde; orta düzey ile karşılaştırıldığında kötü düzeydeki hastaların FAK serum seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,01). Diğer parametrelerde tümör farklılaşmasına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.17.).

Çizelge 4.17. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin tümör farklılaşmasına göre değerlendirilmesi

	Tümör farklılaşması	N (26)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Orta	5	11,59 $\pm$ 0,7	>0,05
	Kötü	21	14,52 $\pm$ 1,32	
UNC5B (ng/mL)	Orta	5	91,17 $\pm$ 6,24	>0,05
	Kötü	21	114,59 $\pm$ 8,47	
Neogenin (ng/mL)	Orta	5	2,54 $\pm$ 0,35	>0,05
	Kötü	21	2,39 $\pm$ 0,34	
FAK (ng/mL)	Orta	5	11,8 $\pm$ 0,75	<0,01
	Kötü	21	25,37 $\pm$ 3,17*	
MMP-9 (ng/mL)	Orta	5	539,82 $\pm$ 96,29	>0,05
	Kötü	21	565,91 $\pm$ 36,12	

*Orta düzeyde tümör farklılaşmasına göre anlamlı farklılık, $p < 0,01$

Hasta grubunda serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 değerleri lenfatik metastaz durumuna göre değerlendirildiğinde, N3 nodal tutulumuna göre bölgesel lenf nodu metastazı olmayan hastaların serum neogenin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ve serum MMP-9 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,05$) (Çizelge 4.18.). Diğer parametrelerde lenfatik metastaz durumuna göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Çizelge 4.18. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin lenfatik metastaz durumuna göre değerlendirilmesi

	Lenfatik metastaz	N (49)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	N0	4	15,78 $\pm$ 3,46	>0,05
	N3	45	12,63 $\pm$ 0,61	
UNC5B (ng/mL)	N0	4	119,77 $\pm$ 24,63	>0,05
	N3	45	105,04 $\pm$ 3,97	
Neogenin (ng/mL)	N0	4	3,48 $\pm$ 0,87 ^a	<0,05
	N3	45	2,31 $\pm$ 0,16	
FAK (ng/mL)	N0	4	22,36 $\pm$ 9,76	>0,05
	N3	45	19,55 $\pm$ 1,64	
MMP-9 (ng/mL)	N0	4	338,65 $\pm$ 87,83	<0,05
	N3	45	565,72 $\pm$ 27,4 ^b	

^aN3 nodal tutulumuna göre anlamlı farklılık, p<0,05

^bBölgesel lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre anlamlı farklılık, p<0,05

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri uzak metastaz varlığına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.19.).

Çizelge 4.19. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin uzak metastaz durumuna göre değerlendirilmesi

	Uzak metastaz	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	Var	20	11,93 $\pm$ 0,69	>0,05
	Yok	30	13,45 $\pm$ 0,9	
UNC5B (ng/mL)	Var	20	100,9 $\pm$ 4,84	>0,05
	Yok	30	109,86 $\pm$ 5,81	
Neogenin (ng/mL)	Var	20	2,49 $\pm$ 0,19	>0,05
	Yok	30	2,31 $\pm$ 0,25	
FAK (ng/mL)	Var	20	18,81 $\pm$ 2,27	>0,05
	Yok	30	20,39 $\pm$ 2,28	
MMP-9 (ng/mL)	Var	20	552,58 $\pm$ 43,77	>0,05
	Yok	30	550,46 $\pm$ 35,27	

Mide kanseri hastalarında serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri TNM evresine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.20.).

Çizelge 4.20. Mide kanseri hasta grubunda ölçülen serum parametrelerinin TNM evresine göre değerlendirilmesi

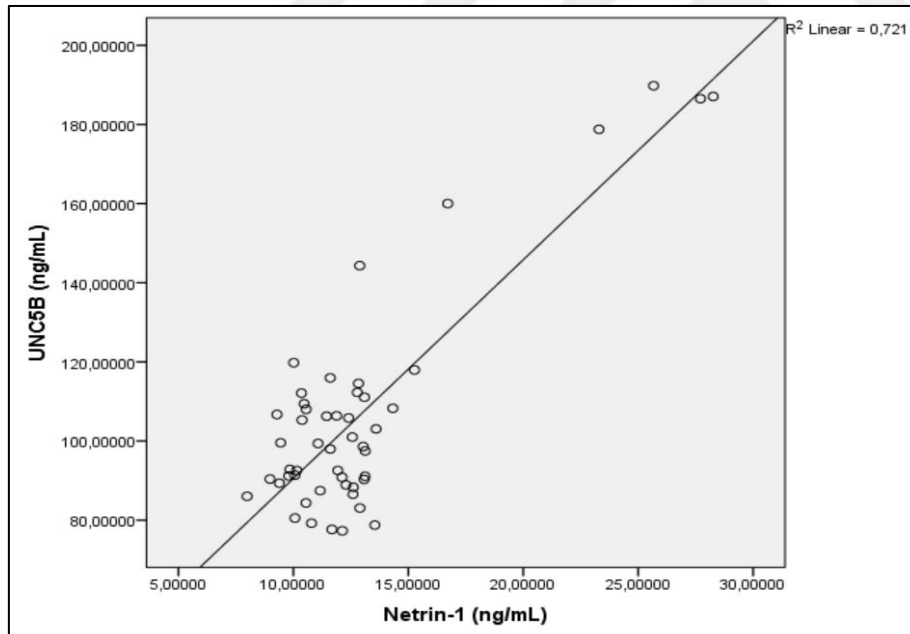
	TNM	N (50)	Ortalama $\pm$ SH	p
Netrin-1 (ng/mL)	I-II	3	16,91 $\pm$ 4,65	>0,05
	III-IV	47	12,59 $\pm$ 0,58	
UNC5B (ng/mL)	I-II	3	132,97 $\pm$ 29,44	>0,05
	III-IV	47	104,57 $\pm$ 3,83	
Neogenin (ng/mL)	I-II	3	2,81 $\pm$ 1,46	>0,05
	III-IV	47	2,36 $\pm$ 0,16	
FAK (ng/mL)	I-II	3	25,51 $\pm$ 12,73	>0,05
	III-IV	47	19,39 $\pm$ 1,58	
MMP-9 (ng/mL)	I-II	3	555,44 $\pm$ 150,23	>0,05
	III-IV	47	551,05 $\pm$ 27,83	

Mide kanseri hasta grubunda netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 arasında serum netrin-1 düzeyleri ile serum UNC5B ($r=0,354$; $p=0,012$) ve serum FAK düzeyleri arasında ($r=0,385$; $p=0,006$); serum neogenin ve serum FAK düzeyleri arasında ($r=0,324$; $p=0,022$); serum UNC5B ile serum FAK ($r=0,406$; $p=0,003$) ve serum MMP-9 düzeyleri arasında ($r=0,410$; $p=0,003$) pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Serum MMP-9 düzeyleri ile serum netrin-1 ($r=-0,378$; $p=0,007$) ve serum neogenin düzeyleri arasında ($r=-0,358$; $p=0,011$) negatif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.21.) Hasta grubu saçılım grafikleri sırasıyla Şekil 4.6. Şekil 4.7., Şekil 4.8., Şekil 4.9., Şekil 4.10., Şekil 4.11., Şekil 4.12.'de sunulmuştur.

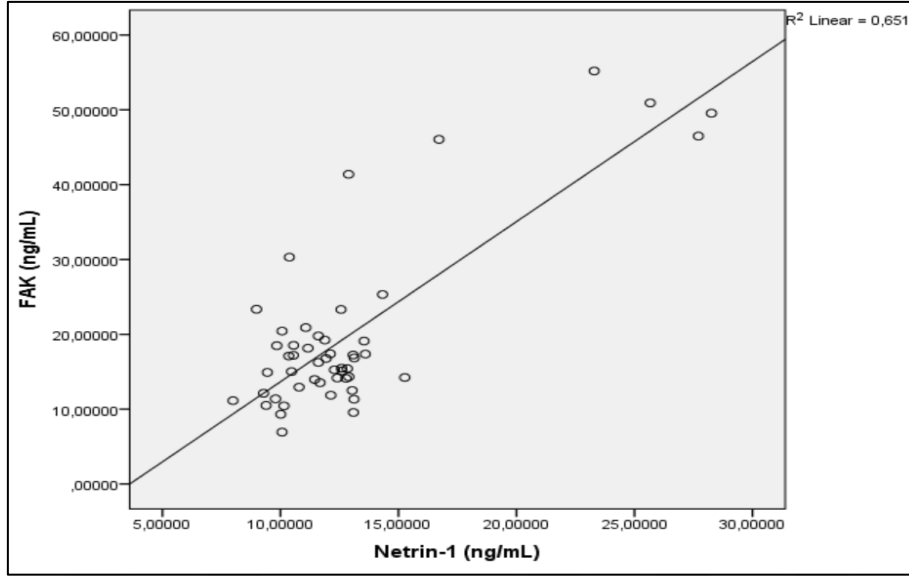
Çizelge 4.21. Mide kanserli hastalarda ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar

	NETRİN-1	NEOGENİN	UNC5B	FAK	MMP-9
NETRİN-1	1,000	0,183	,354*	,385**	-,378**
		0,203	0,012	0,006	0,007
NEOGENİN	0,183	1,000	0,118	,324*	-,358*
	0,203		0,415	0,022	0,011
UNC5B	,354*	0,118	1,000	,406**	,410**
	0,012	0,415		0,003	0,003
FAK	,385*	,324*	,406**	1,000	-0,111
	0,006	0,022	0,003		0,442
MMP-9	-,378**	-,358*	,410**	-0,111	1,000
	0,007	0,011	0,003	0,442	

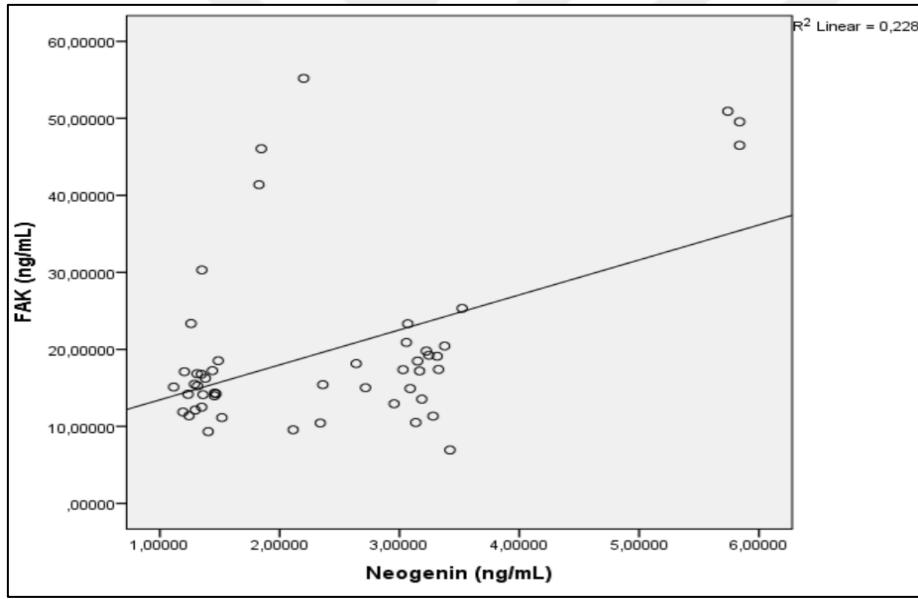
*p<0,05, **p<0,01



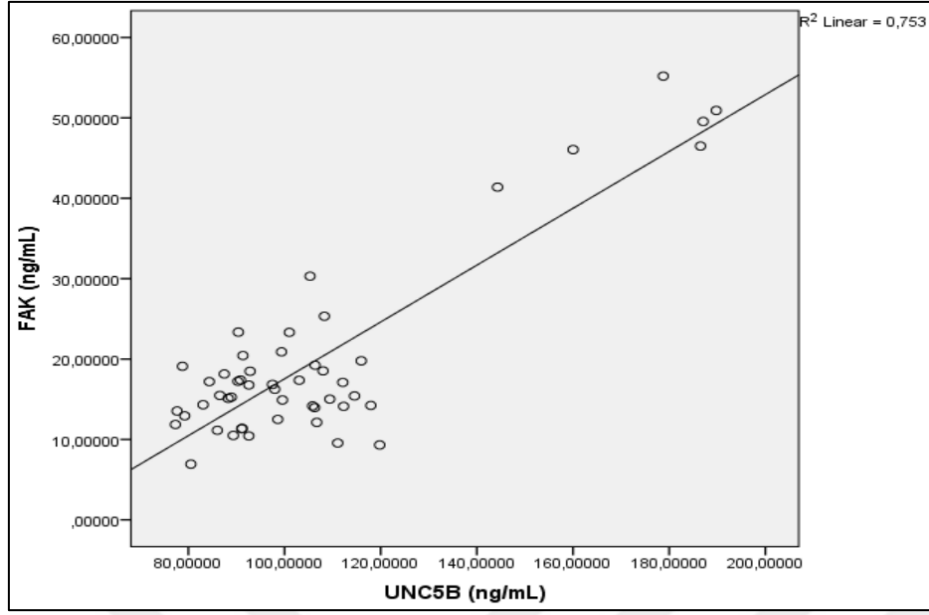
Şekil 4.6. Hasta grubu Netrin-1-UNC5B korelasyon saçılım grafiği



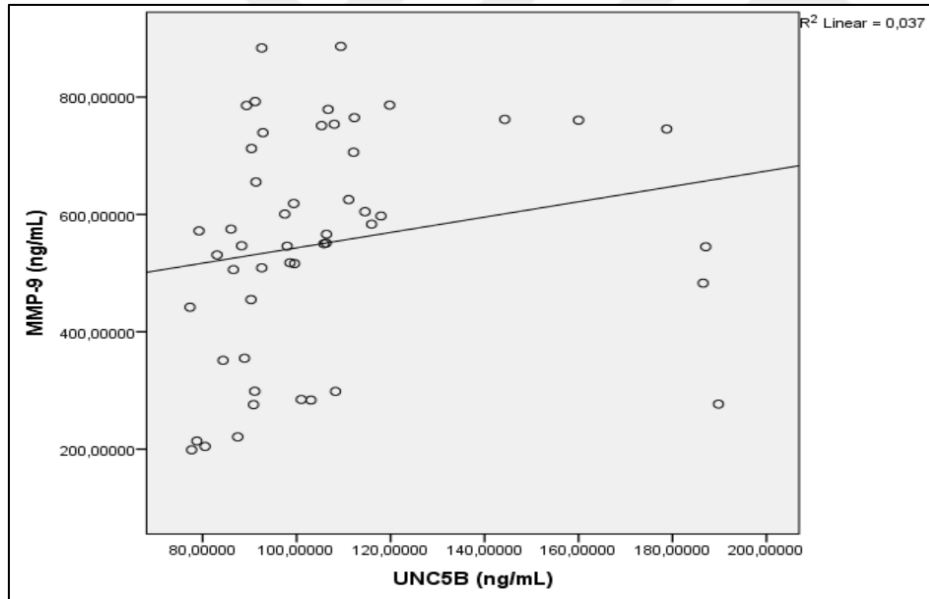
Şekil 4.7. Hasta grubu Netrin-1-FAK korelasyon saçılım grafiği



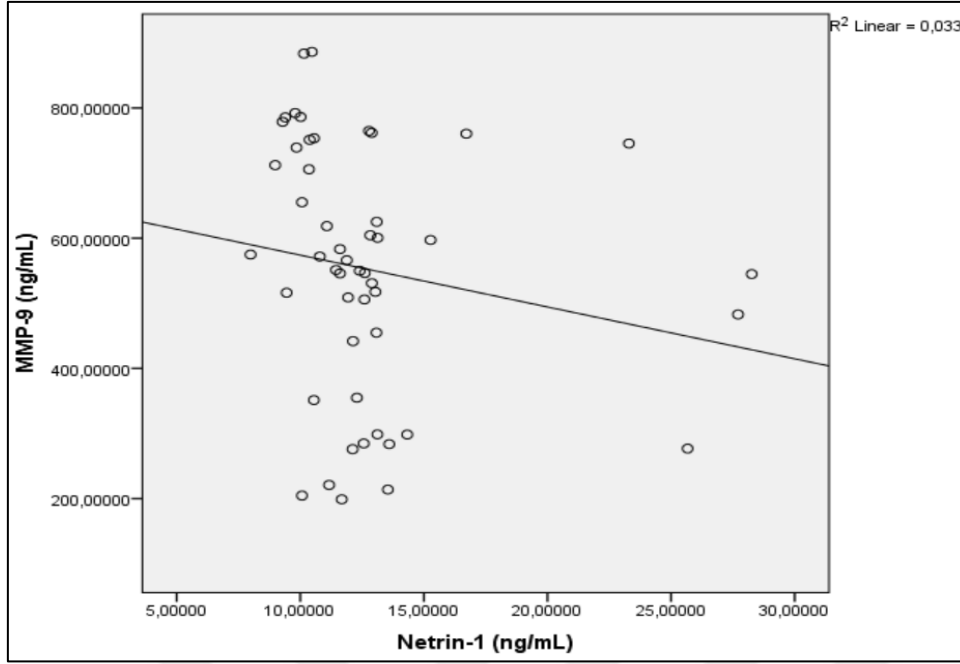
Şekil 4.8. Hasta grubu Neogenin-FAK korelasyon saçılım grafiği



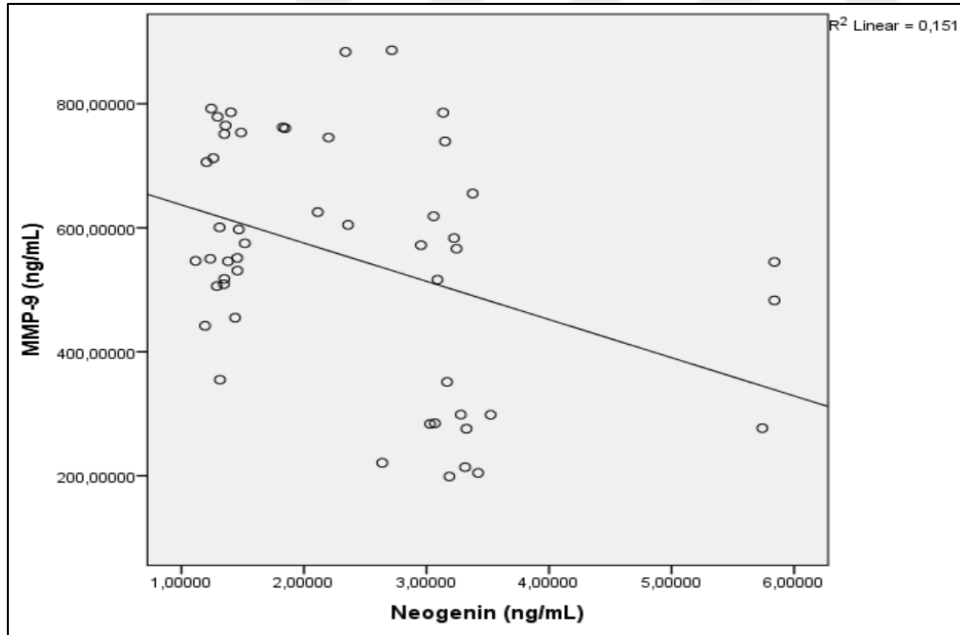
Şekil 4.9. Hasta grubu UNC5B-FAK korelasyon saçılım grafiği



Şekil 4.10. Hasta grubu UNC5B-MMP-9 korelasyon saçılım grafiği



Şekil 4.11. Hasta grubu Netrin-1-MMP-9 korelasyon saçılım grafiği



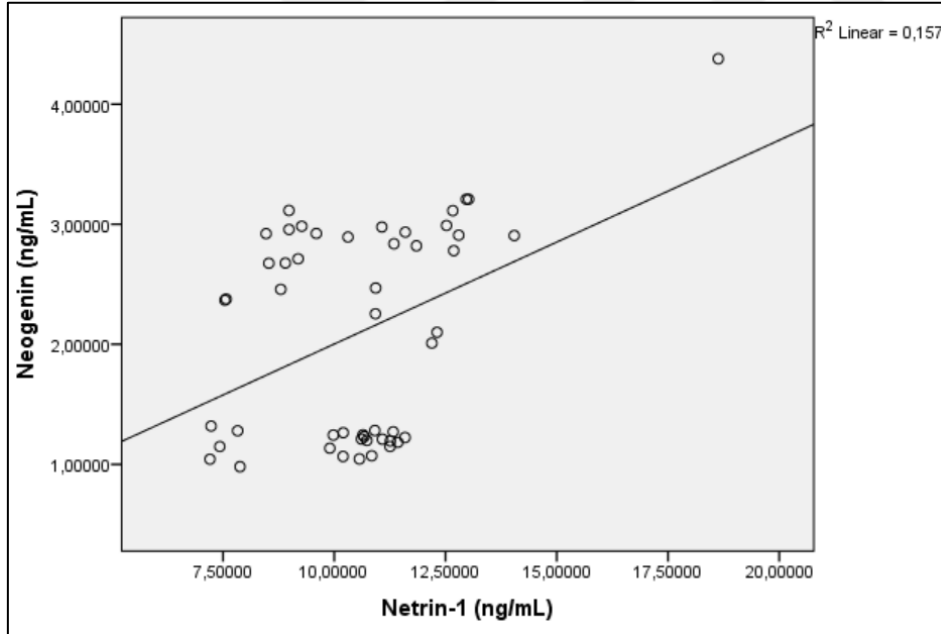
Şekil 4.12. Hasta grubu Neogenin-MMP-9 korelasyon saçılım grafiği

Sağlıklı kontrol grubunda netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 arasında serum netrin-1 düzeyleri ile serum neogenin ($r=0,330$; $p=0,019$) ve serum FAK düzeyleri arasında ($r=0,365$; $p=0,009$); serum UNC5B düzeyleri ile serum FAK düzeyleri arasında ($r=0,318$; $p=0,024$) pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.22.). Kontrol grubu saçılım grafikleri sırasıyla Şekil 4.13., Şekil 4.14., Şekil 4.15.'de sunulmuştur.

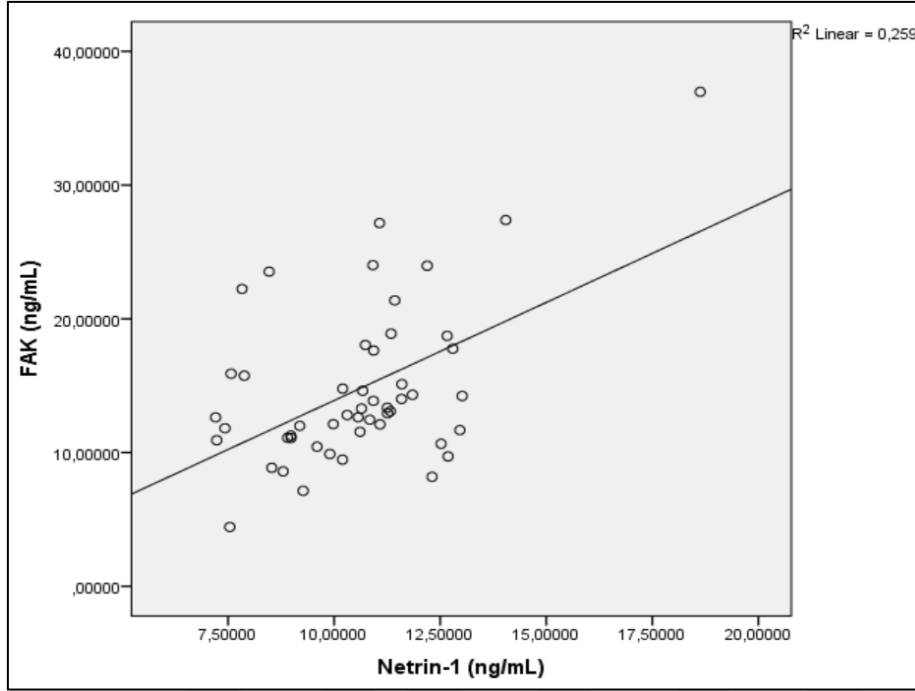
Çizelge 4.22. Sağlıklı kontrollerde ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar

	NETRİN-1	NEOGENİN	UNC5B	FAK	MMP-9
NETRİN-1	1,000	,330*	0,124	,365**	0,006
		0,019	0,391	0,009	0,969
NEOGENİN	,330*	1,000	0,119	0,068	-0,174
	0,019		0,409	0,638	0,226
UNC5B	0,124	0,119	1,000	,318*	-0,033
	0,391	0,409		0,024	0,821
FAK	,365**	0,068	,318*	1,000	0,160
	0,009	0,638	0,024		0,266
MMP-9	0,006	-0,174	-0,033	0,160	1,000
	0,969	0,226	0,821	0,266	

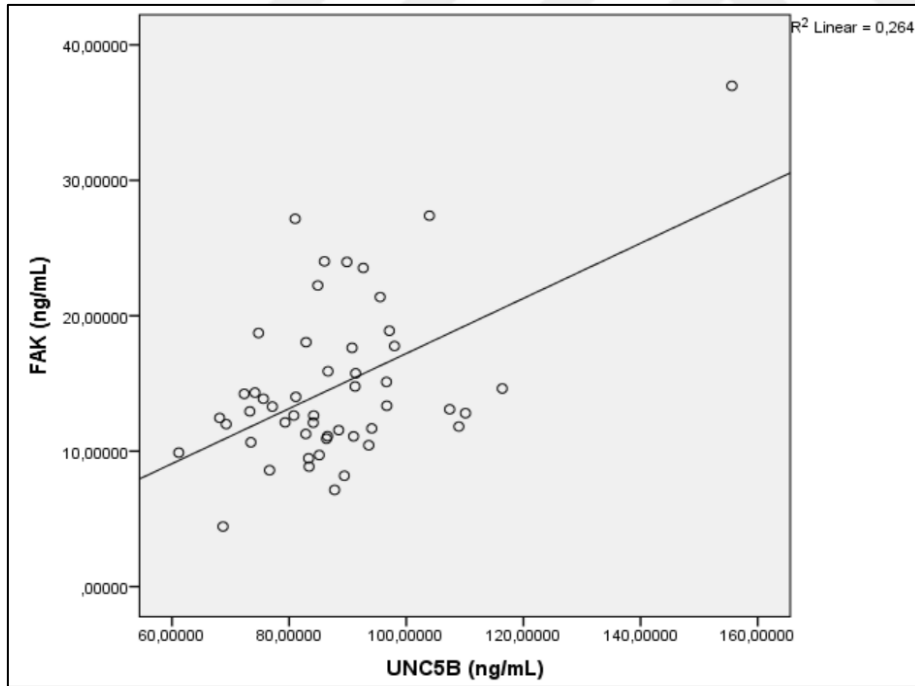
*p<0,05, **p<0,01



Şekil 4.13. Kontrol grubu Netrin-1-Neogenin korelasyon saçılım grafiği



Şekil 4.14. Kontrol grubu Netrin-1-FAK korelasyon saçılım grafiği



Şekil 4.15. Kontrol grubu UNC5B-FAK korelasyon saçılım grafiği



5. TARTIŞMA

Mide kanseri yılda 1,08 milyondan fazla yeni vaka ile dünyada en sık görülen beşinci kanserdir ve yılda 770 bin ölümle dünyada kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir [238]. İlerlemiş mide ve gastro-özofageal bileşke kanseri hastalarının prognozu kötü seyretmektedir ve 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %6'dır [239]. Gelişiminde çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı mide kanserinde artan kanıtlar *H. pylori* enfeksiyonunun, aşırı vücut yağının, sigaranın ve yüksek tuz ve işlenmiş et içeren diyetlerin kanser riskini etkilediğini göstermektedir [240, 241]. Düzenli beslenme, eğitim ve farkındalık düzeyinin artırılması gibi diyet ve yaşam tarzındaki değişiklikler özellikle aile öyküsü ve genetik yatkınlığı olan kişilerde bu hastalığın erken teşhisi ve zamanında tedavisi için önemlidir [240]. Çoğunlukla ileri evrede ve lenf nodları veya distal metastaz ile teşhis edilen mide kanseri hastalarının tedavisinde etkili bir yöntem geliştirmek için kanser gelişiminin ve ilerlemesinin moleküler mekanizmalarının ortaya çıkarılmasına gerek duyulmaktadır. Bununla birlikte son on yılda, mide kanserinin ilerlemesinde sınırlı yol kaydedilmiştir [11, 222].

Nöronal hücre gelişiminde aksonal rehberlik moleküllerinden olan netrin-1 DCC/Neogenin, UNC5H, DSCAM gibi birçok reseptör ile işlevini yerine getirmektedir [115, 242]. Netrin-1'in dokuda hücre adezyonu, hücre migrasyonu, proliferasyonu ve hücrenin hayatta kalmasında merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, netrin-1 organogenez, anjiyogenez, karsinogenez ve inflamasyonu düzenlemektedir [243]. Metastatik meme kanseri [148], pankreas kanseri [149], kolorektal kanser [154], glioblastom [156], küçük hücreli olmayan akciğer kanseri [151] dahil olmak üzere birçok kanserde netrin-1'in ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Ramesh ve arkadaşlarının çeşitli kanserlerde yapmış olduğu çalışmada plazmadaki netrin-1 seviyelerinin prostat, böbrek, karaciğer, meme kanseri, beyin menenjiyomu, hipofiz adenomu ve glioblastomda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir [10]. Aynı şekilde serumda netrin-1 düzeylerinin kolorektal kanser [150], küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde [152, 153] ve mide kanserinde [13] kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

Kefeli ve diğerleri ileri evre mide kanseri hastalarında serum netrin-1 seviyelerinin sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, kemoterapi yapılmadan önceki netrin-1 konsantrasyonlarının üçüncü kür kemoterapi sonrasında azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada netrin-1 düzeylerinin 50 yaş altındaki hastalarda daha yüksek olduğu, bununla birlikte cinsiyet, opere edilme durumu, histopatolojik alt tip, tümör evresi, diferansiyasyonu ve tedaviye yanıt ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir [13].

Yin ve diğerlerinin mide kanserli dokularda yaptığı çalışmada netrin-1 ekspresyonunun arttığı, netrin-1 ve reseptörlerinin yıkımı durumunda ise mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunun ve invazyonunun önemli ölçüde baskılandığı gösterilmiştir. Araştırmacılar neogenin ve UNC5B ekspresyonunun hücre hatlarındaki diğer reseptörlerden daha yüksek olduğunu ve neogeninin PI3K/AKT sinyal yoluyla mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve invazyonunu teşvik edebileceğini ileri sürmüştür. *In vivo/in vitro* yapılan bu çalışmayla netrin-1'in mide kanseri gelişimi ve ilerlemesinde yeni bir tümör indükleyici olarak işlev gördüğü, mide kanseri tedavisi için terapötik hedef olarak düşünülebileceği ve netrin-1/neogenin/AKT sinyal yolunun tedavide yeni bir eksen olabileceği öne sürülmüştür [11].

Netrin-1'in mide kanseri metastazındaki potansiyel rolünün yes-ilişkili protein (YAP) aktivitesi yönüyle araştırıldığı çalışmada, netrin-1 inhibisyonunun mide kanseri hücrelerinin migrasyon ve invazyon etkisini azalttığı, artan ekspresyonunun ise zıt bir etki gösterdiği bulunmuştur. Netrin-1'in neogenin yoluyla YAP ekspresyonunu yukarı regüle ettiği ileri sürülmüştür [175]. Mide kanseri dokusunda netrin-1 ekspresyonundaki artışın nöral invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Netrin-1 ve reseptörü neogeninin mide kanseri hücrelerinin nöral invazyonunu teşvik etmede sinerjistik olarak hareket edebileceği ve netrin-1 inhibisyonunun tedavide potansiyel bir strateji olabileceği ileri sürülmüştür [12].

Çalışmamızda serum netrin-1 düzeyleri mide kanseri hastalarında $12,84 \pm 0,61$ ng/mL, kontrol grubunda $10,56 \pm 0,29$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda serum netrin-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu

bulunmuştur. Etkilenen mide bölümü kardia olan hastaların serum netrin-1 düzeyleri pilor kısmı olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Elde edilen bulgular Kefeli ve diğerlerinin [13] mide kanseri hastaları ile yapmış olduğu çalışmanın sonucuyla uyumlu görünmektedir. Yin ve diğerlerinin mide kanserindeki doku ve hücre hattı çalışmalarından elde edilen sonuçlar da bu bulguları desteklemektedir [11, 12, 175]. İleri evre mide kanseri hastalarında artan serum netrin-1 düzeylerinin agresif tümör etkisini tetiklediği düşünülmektedir.

Apoptoz, hücre farklılaşması, adezyonu ve migrasyonunda rol alan neogeninin çeşitli kanserlerde ekspresyonunda artma veya azalma olduğu bildirilmiştir. Neogeninin artan ekspresyonunun meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu belirgin şekilde azalttığı tespit edilirken, medulloblastomda 343 hastanın gen ekspresyonu analizinde neogeninin mRNA düzeylerinin yukarı regüle edildiği gösterilmiştir [244], [245]. Benzer şekilde mide kanseri dokusunda ve hücre hatlarında yüksek neogenin düzeyleri bildirilmiştir [11, 12, 18, 176]. Bununla birlikte prostat tümöründe normal prostat dokusuyla karşılaştırıldığında neogeninin mRNA ekspresyonunun azaldığı görülmüştür [168]. Meme kanseri dokularında neogeninin protein ekspresyonu sağlıklı dokulara göre daha düşük bulunmuştur [169]. Gliom dokularında neogeninin protein düzeyinin komşu neoplastik olmayan dokuya göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [170].

Yin ve diğerleri mide kanseri hücre hatlarında neogenin ekspresyonunun arttığını, BGC823 hücrelerinde neogenin yıkımının FAK, AKT ve MMP-9'un fosforilasyonunu azalttığını, bu yıkımın mide kanseri hücrelerinde azalan proliferasyon ve invazyona neden olabileceğini göstermişlerdir. Araştırmacılar AKT inhibitörü olan LY294002'nin BGC823 hücrelerinin proliferasyon ve invazyon yeteneklerini baskıladığını ortaya koymuşlardır. Neogeninin PI3K/AKT sinyal yoluyla hücre proliferasyonunu ve invazyonunu teşvik edebileceği bildirilmiştir [11].

Netrin-1 reseptörlerinin YAP sinyalini modüle etmede neogeninin yıkımı ile YAP'ın fosforilasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ölçülen neogenin, YAP ve fosfo-YAP'ın ekspresyon seviyelerine göre netrin-1'in indüklediği YAP'ın up-regülasyonu için neogenin reseptörüne ihtiyaç olduğu, neogenin yıkımının mide kanseri hücrelerinin migrasyonunu ve invazyonunu engellediği ileri sürülmüştür. Bu bulgulara göre

netrin-1'in neogenin aracılığı ile YAP sinyalini düzenleyebileceği gösterilmiştir [175].

Mide kanseri dokularında yapılan çalışmada neogenin ekspresyon seviyeleri komşu dokulara göre yüksek bulunurken, hücre dizilerindeki neogenin ekspresyonunun reseptörler arasında en yüksek seviyede ifade edildiği gösterilmiştir. Neogenin inhibisyonu olan hücrelerde nöritlerin kapladığı alan ve bu hücrelerin migrasyon yeteneğinin kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur. Mide kanseri hücrelerinin nöral invazyonunda netrin-1-neogenin sinyal yolunun önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir [12].

Kim ve diğerleri yaptıkları çalışma ile neogenin ablasyonunun mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu azalttığını, aşırı ekspresyonunun ise zıt etki gösterdiğini bildirmiştir. Mide kanseri hücreleri ile yapılan ksenogreflenmiş analizler neogeninin tükenmesi nedeniyle tümör büyümesinin engellendiğini, neogeninin artan ekspresyonunun mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve hareketliliğini teşvik edebileceğini göstermiştir [176].

Qu ve diğerleri mide kanseri hücre hatlarında yaptıkları çalışmada neogeninin mRNA ve protein düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve neogeninin artan ekspresyonunun mide kanseri hücresinin sisplatine duyarlılığını azalttığını bulmuştur. Neogeninin Rac1/PI3K/AKT yolunu aktive ederek çinko parmak E-kutu bağlayıcı homeobox 1 (ZEB1)' in up-regülasyonu ile hücre proliferasyonunu, hareketliliğini ve adezyonunu desteklediği ileri sürülmüştür [18].

Çalışmamızda serum neogenin düzeyleri mide kanseri hastalarında $2,38 \pm 0,17$ ng/mL, kontrol grubunda $2,09 \pm 0,12$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda serum neogenin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Etkilenen mide bölümü kardial olan hastaların serum neogenin düzeyleri korpus kısmına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Elde edilen bulgularımız mide kanseri hücre hatlarında ve dokularında artan neogenin düzeyleri olduğunu bildiren Yin ve diğerleri, Qu ve diğerleri ve Kim ve diğerlerinin mide kanseri çalışmaları ile uyumludur [11, 12, 18, 176]. Artan neogenin

ekspresyon seviyeleri tümör hücresinin proliferasyonunun, hareketliliğinin ve invazyonunun artışı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda lenfatik metastazı olmayan hastaların N3 nodal metastazı olan hastalara göre serum neogenin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kim ve diğerleri [176] neogeninin artan ekspresyonunun mide kanserinde hücre proliferasyonunu ve hareketliliğini desteklediğini bildirmiştir. Yin ve diğerleri [11] mide kanseri dokularında artan netrin-1 mRNA ekspresyonunun kanser evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca netrin-1'in neogenin aracılığıyla PI3K/AKT sinyal yoluyla mide kanseri hücrelerinin proliferasyonu ve invazyonu üzerindeki onkogenik etkilerini bulmuştur. Elde ettiğimiz sonuç mide kanserinde yapılan çalışmalarda netrin-1 neogenin ekseninin metastaz ile ilişkisine zıt görünmektedir.

Apopitozdaki ve hücre sağkalımındaki etkilerinden dolayı netrin-1 reseptörü olan UNC5B'nin yapılan çalışmalarda çeşitli kanserlerde artan veya azalan ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. UNC5A-D, neogenin, DCC ve DSCAM dahil netrin-1 reseptörlerinin ekspresyon seviyelerinin ölçüldüğü çalışmada mide kanseri hücre dizilerinde UNC5B ve neogenin düzeyleri diğer reseptörlere göre daha yüksek bulunmuştur [11].

Çalışmamızda serum UNC5B düzeyleri mide kanseri hastalarında $106,27 \pm 4$ ng/mL, kontrol grubunda $87,79 \pm 2,12$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda serum UNC5B seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Elde ettiğimiz bulgular Yin ve diğerlerinin [11] elde ettiği sonuçlar ile uyumlu görünmektedir. Bağımlı reseptörlerin ikili sinyalizasyonundaki ligand-reseptör varlığı durumuna göre değerlendirildiğinde hem netrin-1 hem de UNC5B değerlerinin artışı tümör hücresinin devamlılığı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda hasta grubunda serum netrin-1 ile UNC5B arasında, sağlıklı kontrol grubunda ise netrin-1 ile neogenin arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Hasta grubunda serum netrin-1 ile UNC5B arasındaki pozitif ilişki Yin ve diğerlerinin mide kanserindeki çalışmasındaki reseptör ve ligand ifadelerinin artışı ile uyumlu

bulunurken, bu etkileşimin tümörün invazyonunu teşvik edebileceği bildirilmiştir [11].

İntegrinler, büyüme faktörü ve sitokin reseptörleri dahil hücre yüzeyi reseptörleri tarafından sinyal iletiminin ana aracısı olarak işlev gören, hücrenin hayatta kalması ve hareketliliği dahil çeşitli hücresel fonksiyonlarda çok sayıda rol oynayan FAK'ın akciğer, meme, over, kolon ve mide dahil birçok tümörde ekspresyonu veya aktivitesi artmaktadır [216, 217, 219, 220, 246, 247].

Park ve diğerlerinin FAK gen amplifikasyonunu ve protein ekspresyonunu değerlendirdiği çalışmada mide kanseri hücrelerinin hem sitoplazmasında hem de hücre zarında FAK immünreaktivitesi olduğu gösterilmiştir. FAK gen amplifikasyonunun yaş, tümör boyutu, nodal ve uzak metastaz, lenfatik, venöz ve perinöral invazyon ile pozitif ilişkili olduğu bulunurken, FAK'ın protein ekspresyonunun veya gen amplifikasyonunun kanserin ilerlemesi ve kötü prognoz ile anlamlı şekilde ilişkili olabileceği bildirilmiştir [22].

Luo ve diğerlerinin mide kanseri dokusunda yaptıkları çalışmada FAK'ın artan miktarda eksprese edildiği ve FAK ekspresyon seviyesinin patolojik evre, lenf nodu metastazı, tümörün invazyon ve farklılaşma derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca 5 yıllık genel sağkalım oranının negatif FAK ekspresyonu olan hastalarda, pozitif FAK ekspresyonu olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir [24].

Yin ve diğerleri yaptıkları çalışmada FAK inhibitörü olan PF562271'in kullanılması ile mide kanseri hücre proliferasyonunun azaldığını, ERK ve JNK ekspresyonunun inhibe edildiğini bildirmişlerdir. Mide kanseri hücreleri kullanılarak yapılan ksenogreft analizi netrin-1'in artan ekspresyonunun tümör büyümesini desteklediğini, FAK inhibitörünün ERK ve JNK'nin netrin-1 kaynaklı fosforilasyonunu inhibe edebileceği bulunmuştur. Bu çalışma, netrin-1'in indüklediği mide kanseri hücre proliferasyonuna FAK/ERK/MAPK sinyal yolunun *in vivo/in vitro* aktivasyonu aracılık edebileceğini göstermiştir [222].

Çalışmamızda serum FAK düzeyleri mide kanseri hastalarında $19,76 \pm 1,63$ ng/mL, kontrol grubunda $14,72 \pm 0,84$ ng/mL olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda serum FAK seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Tümör farklılaşması kötü olan mide kanseri hastaların orta düzeyde tümör farklılaşması olan hastalara göre serum FAK düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elde edilen bulgular mide kanseri ile yapılan çalışmalar ile uyumludur [24, 221, 222]. Mide kanserinde artan FAK düzeylerinin kanser hücrelerinin proliferasyonuna ve büyümesine aracılık edebileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda taşlı yüzük karsinom hastalarının serum FAK düzeyleri adenokarsinoma göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu taşlı yüzük hücreli karsinomun daha agresif karakterli olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda FAK ile netrin-1, neogenin ve UNC5B arasında pozitif, kontrol grubunda FAK ile netrin-1 ve UNC5B arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Sonuçlarımız Yin ve diğerlerinin çalışmaları ile uyumlu görünmektedir. FAK'ın tümörle ilişkili çeşitli sinyal yollarını netrin-1 ve reseptörleri aracılığı ile aktive ederek tümör hücresinin devamlılığını teşvik edebileceği düşünülmektedir.

Hücre dışı matriks bileşenlerin degradasyonuna neden olup patofizyolojik fonksiyonlarda rol oynayan çinko bağımlı proteolitik enzim MMP-9'un artmış doku ekspresyonu, artan serum ve plazma düzeyleri birçok mide kanseri çalışmasında gözlenmektedir [29, 31, 223, 235, 236, 248, 249].

Liu ve diğerleri yaptıkları prospektif çalışmada mide kanserli hasta ve neoplastik olmayan mide hastalığına sahip kişilerin serumlarında MMP-1, -2, -3, -8, -9, -10, -13 ve TIMP-1, -2, -4 proteinlerinin kantitatif ölçümünü yapmıştır. MMP-9 serum düzeyleri mide kanseri grubunda anlamlı derecede yüksek bulunurken mide kanserinde erken tanı, tedavi ve prognozunda yararlı bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir [31].

Mroczo ve diğerleri yaptıkları çalışmada MMP-9 plazma ve serum konsantrasyonlarını mide kanserli hastalarda ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre plazma ve serum MMP-9 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [249].

Tan ve diğerkleri mide karsinomlu 63 preoperatif hastada MMP-9'un serum düzeylerini sağılıklı kontrol ve kronik gastrit grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. MMP-9 serum düzeylerinin invazyon derinliğı ile kademeli olarak arttığı, lenfatik metastazı olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğı bildirilmiştir. Ayrıca artan MMP-9 serum düzeyleri artan MMP-9 doku ve mRNA ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Mide kanserinde serum MMP-9 düzeyinin artışının tümörün derin invazyonu veya uzak metastazı ile ilişkilendirilebileceğı ileri sürölmüştür [248].

Wu ve diğerkleri mide kanseri gelişimini, invazyonunu ve sağıkalımını araştırdıkları çalışmada plazma ve serum MMP-9 düzeylerini 114 mide kanseri hastası ve 87 sağılıklı kontrolde karşılaştırmıştır. Her iki grupta serum MMP-9 düzeyleri plazma MMP-9 düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında mide kanseri hastalarında plazma MMP-9 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunurken, serum MMP-9 düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Yüksek plazma MMP-9 düzeyleri ile sağıkalım, lenf nodu metastazı, lenfatik ve venöz invazyon arasında ilişki bulunmuştur [250].

Chen ve diğerkleri yaptıkları çalışmada mide kanserinde MMP-9 ekspresyon seviyeleri ile klinikopatolojik özellikler arasındaki ilişkiyi incelemek üzere 45 mide karsinomu ve distal mide mukoza dokusu, 10 sağılıklı mide mukoza dokusu örneğı ve serum numuneleri analiz edilmiştir. MMP-9 ekspresyonunun mide karsinomu dokusunda komşu sağılıklı dokuya göre belirgin şekilde daha yüksek olduğı, MMP-9 protein ekspresyonu ile kanser invazyonunun derinliğı arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir. Mide karsinomu dokusundaki MMP-9 proteininin ameliyat öncesi serum seviyeleri, tümör nodu metastazı evresi ve lenf nodu metastazı oluşumu ile ilişkili olduğı bulunmuştur [29].

Çalışmamızda serum MMP-9 düzeyleri mide kanseri hastalarında $551,31 \pm 27,18$ ng/mL, kontrol grubunda $405,89 \pm 17,9$ ng/mL olarak ölçölmüştür. Hasta grubunda serum MMP-9 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğı bulunmuştur. Sonuçlarımız Chen ve diğerkleri, Liu ve diğerkleri, Mroczko ve diğerklerinin çalışmaları ile uyumlu görölmektedir. İleri evre mide kanserinde artan

MMP-9 düzeylerinin tümörün invazyonu ve metastazı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda N3 nodal metastazı olan hastaların lenfatik metastazı olmayan hastalara göre serum MMP-9 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar Tan ve diğerlerinin, Chen ve diğerlerinin mide kanserinde yaptıkları çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur [29, 248]. Wu ve diğerleri plazma ve serum MMP-9 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada plazma MMP-9 düzeylerini lenf nodu metastazı ile ilişkili bulurken serumda bir ilişki bulmamışlardır [250]. MMP-9 ekspresyonundaki artışın lenf nodu metastazını kolaylaştırabileceği bildirilmektedir.

Çalışmamızda hasta grubunda MMP-9 ile netrin-1 ve neogenin arasında negatif, MMP-9 ile UNC5B arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar Yin ve diğerlerinin çalışmasında mide kanserinde netrin-1 ve neogenin ile MMP-9 arasında bulunan pozitif ilişki ile çelişkilidir [11]. Bu durum tümörün evresine göre değişen ekspresyon ifadeleri ile açıklanabilir.

Çalışmamızda VKİ ortalama değerleri mide kanseri hastalarında $25,03 \pm 0,73$ kg/m², kontrol grubunda $28,92 \pm 0,78$ kg/m²'dir. Hasta grubunda VKİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Zhang ve diğerleri [251] çalışmalarında mide kardial adenokarsinomu hasta grubundaki ortalama VKİ düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuştur. Ayrıca VKİ'nin mide kardial adenokarsinomu için bağımsız bir risk faktörü ve düşük kilo ile mide kardial adenokarsinomunun pozitif ilişkili olabileceği bildirilmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran yeni teşhis konmuş ve tedavi almamış 50 mide kanserli hasta ve 50 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirilmiştir. Serumda netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- ✓ Serum netrin-1 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Serum UNC5B düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Serum neogenin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Serum MMP-9 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Serum FAK düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Kontrol grubuna göre hasta grubunda VKİ ortalama değeri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Kontrol grubunda 60 yaş üstü bireylerin serum FAK ve MMP-9 düzeyleri 60 yaş altı bireylere göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,05$).
- ✓ Sigara kullanan mide kanseri hastalarında serum MMP-9 düzeyleri sigara kullanmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Taşlı yüzük hücreli karsinom tümör tipine sahip hastaların serum FAK düzeyleri adenokarsinom hastalarına göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Midenin kardial bölüme etkilenen hastaların serum netrin-1 düzeyleri pilor bölümüne göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Midenin kardial bölüme etkilenen hastaların serum neogenin düzeyleri korpus bölümüne göre yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Tümör farklılaşması kötü olan hastaların serum FAK düzeyleri tümör farklılaşması orta düzeyde olan hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ N3 nodal tutulumuna sahip hastaların serum neogenin düzeyleri bölgesel lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

- ✓ N3 nodal tutulumu sahip hastaların serum MMP-9 düzeyleri bölgesel lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Sağlıklı kontrol grubunda netrin-1 ile neogenin arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Hasta grubunda netrin-1 ile UNC5B arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Mide kanseri hastalarında ve sağlıklı kontrollerde netrin-1 ile FAK arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Mide kanseri hastalarında ve sağlıklı kontrollerde UNC5B ile FAK arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,05$).
- ✓ Hasta grubunda netrin-1 ile MMP-9 arasında negatif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$).
- ✓ Hasta grubunda neogenin ile FAK arasında pozitif, MMP-9 ile negatif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$).
- ✓ Hasta grubunda UNC5B ile MMP-9 arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p<0,01$).

Sindirim sisteminin en sık görülen malign tümörlerinden biri olan mide kanseri geç klinik prezentasyon, hızlı ilerleme ve kötü sağkalım ile karakterizedir. Tedavide cerrahi operasyon ve kemoterapi gibi geleneksel tedaviler tümörün ilerlemesini bir dereceye kadar başarılı bir şekilde engellese de mide kanseri geç tanı ve metastaz nedeniyle kötü prognoz ile seyretmektedir. Etkili bir tedavi geliştirmek amacıyla mide kanserinin gelişiminin ve ilerlemesinin moleküler mekanizmalarının açıklanması gerekmektedir. Netrin-1, reseptörleri neogenin ve UNC5B aracılığıyla mide kanserinin oluşumu ve gelişiminde rol oynamaktadır. Bu tez kapsamında netrin-1, reseptörleri neogenin ve UNC5B, diğer parametreler FAK ve MMP-9 ölçümü ile netrin-1'in mide kanseri gelişimi ve ilerlemesinde işlevi ve mekanizmasının bütüncül olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sonuç olarak mide kanserinde serum netrin-1, UNC5B, neogenin, FAK ve MMP-9 düzeylerinin birlikte değerlendirildiği bu çalışmada kanda düzeyleri artan netrin-1, reseptörleri UNC5B ile neogenin, FAK ve MMP-9 parametreleri tümör oluşumunu destekler görünmektedir ve hastalığın tanı ve tedavisinde yeni stratejiler geliştirmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Daha geniş popülasyonlarda

kandaki düzeyleri yanında netrin-1 ve reseptörlerinin ekspresyonlarının değerlendirileceği *in vivo*, *in vitro* ve klinik çalışmalarla netrin-1'in hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonundaki olası rolünün aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.





KAYNAKLAR

1. Abengoazar, R., Sharma, A. and Sharma, R. (2021). Gastric cancer: lessons learned from high-incidence geographic regions. *Journal of Gastrointestinal Oncology (Global GI Malignancies)*, 12(2), 350-360.
2. Sitarz, R., Skierucha, M., Mielko, J., Offerhaus, G. J. A., Maciejewski, R. and Polkowski, W. P. (2018). Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Management and Research*, 10, 239-248.
3. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A. and Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778-789.
4. Ajani, J. A., Lee, J., Sano, T., Janjigian, Y. Y., Fan, D. and Song, S. (2017). Gastric adenocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17036.
5. Johnston, F. M. and Beckman, M. (2019). Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*, 21(8), 67.
6. Park, J. Y. and Herrero, R. (2021). Recent progress in gastric cancer prevention. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 50-51, 101733.
7. Song, Z., Wu, Y., Yang, J., Yang, D. and Fang, X. (2017). Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biology*, 39(7).
8. Strong, V. E. (2018). Progress in gastric cancer. *Updates in Surgery*, 70(2), 157-159.
9. Xia, X., Hu, Z., Wang, S. and Yin, K. (2022). Netrin-1: An emerging player in inflammatory diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 64, 46-56.
10. Ramesh, G., Berg, A. and Jayakumar, C. (2011). Plasma netrin-1 is a diagnostic biomarker of human cancers. *Biomarkers*, 16(2), 172-180.
11. Yin, K., Wang, L., Zhang, X., He, Z., Xia, Y., Xu, J., Wei, S., Li, B., Li, Z., Sun, G., Li, Q., Xu, H. and Xu, Z. (2017). Netrin-1 promotes gastric cancer cell proliferation and invasion via the receptor neogenin through PI3K/AKT signaling pathway. *Oncotarget*, 8(31), 51177-51189.
12. Yin, K., Wang, L., Xia, Y., Dang, S., Zhang, X., He, Z., Xu, J., Shang, M. and Xu, Z. (2019). Netrin-1 promotes cell neural invasion in gastric cancer via its receptor neogenin. *Journal of Cancer*, 10(14), 3197-3207.
13. Kefeli, U., Yildirim, M. E., Aydin, D., Madenci, O. C., Yasar, N., Sener, N., Mert, A. G., Yuksel, S., Ercelep, O. B., Korkmaz, T., Yildiz, R. and Gumus, M. (2012). Netrin-1 concentrations in patients with advanced gastric cancer and its relation with treatment. *Biomarkers*, 17(7), 663-667.

14. Ranganathan, P., Mohamed, R., Jayakumar, C. and Ramesh, G. (2014). Guidance cue netrin-1 and the regulation of inflammation in acute and chronic kidney disease. *Mediators of Inflammation*, 2014, 525891.
15. Bruikman, C. S., Zhang, H., Kemper, A. M. and van Gils, J. M. (2019). Netrin Family: Role for Protein Isoforms in Cancer. *Journal of Nucleic Acids*, 2019, 3947123.
16. Cole, S. J., Bradford, D. and Cooper, H. M. (2007). Neogenin: A multi-functional receptor regulating diverse developmental processes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(9), 1569-1575.
17. Akino, T., Han, X., Nakayama, H., McNeish, B., Zurakowski, D., Mammoto, A., Klagsbrun, M. and Smith, E. (2014). Netrin-1 promotes medulloblastoma cell invasiveness and angiogenesis, and demonstrates elevated expression in tumor tissue and urine of patients with pediatric medulloblastoma. *Cancer Research*, 74(14), 3716-3726.
18. Qu, H., Sun, H. and Wang, X. (2018). Neogenin-1 Promotes Cell Proliferation, Motility, and Adhesion by Up-Regulation of Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1 Via Activating the Rac1/PI3K/AKT Pathway in Gastric Cancer Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(4), 1457-1467.
19. Zhao, X. and Guan, J. L. (2011). Focal adhesion kinase and its signaling pathways in cell migration and angiogenesis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(8), 610-615.
20. Yoon, H., Dehart, J. P., Murphy, J. M. and Lim, S. T. (2015). Understanding the Roles of FAK in Cancer: Inhibitors, Genetic Models, and New Insights. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 63(2), 114-128.
21. Panera, N., Crudele, A., Romito, I., Gnani, D. and Alisi, A. (2017). Focal Adhesion Kinase: Insight into Molecular Roles and Functions in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 99.
22. Park, J. H., Lee, B.-L., Yoon, J., Kim, J., Kim, M. A., Yang, H.-K. and Kim, W. H. (2010). Focal adhesion kinase (FAK) gene amplification and its clinical implications in gastric cancer. *Human Pathology*, 41(12), 1664-1673.
23. Lee, B. Y., Timpson, P., Horvath, L. G. and Daly, R. J. (2015). FAK signaling in human cancer as a target for therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*, 146, 132-149.
24. Luo, Q., Zhang, S., Zhang, D., Yuan, F., Chen, X. and Yang, S. (2020). Expression of ASAP1 and FAK in gastric cancer and its clinicopathological significance. *Oncology Letters*, 20(1), 974-980.
25. Gialeli, C., Theocharis, A. D. and Karamanos, N. K. (2011). Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *The Federation of European Biochemical Societies Journal*, 278(1), 16-27.

26. Klein, T. and Bischoff, R. (2011). Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids*, 41(2), 271-290.
27. Kessenbrock, K., Plaks, V. and Werb, Z. (2010). Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 141(1), 52-67.
28. Liu, Y., Liu, H., Luo, X., Deng, J., Pan, Y. and Liang, H. (2015). Overexpression of SMYD3 and matrix metalloproteinase-9 are associated with poor prognosis of patients with gastric cancer. *Tumor Biology*, 36(6), 4377-4386.
29. Chen, S. Z., Yao, H. Q., Zhu, S. Z., Li, Q. Y., Guo, G. H. and Yu, J. (2015). Expression levels of matrix metalloproteinase-9 in human gastric carcinoma. *Oncology Letters*, 9(2), 915-919.
30. Czyżewska, J., Guzińska-Ustymowicz, K., Kemon, A. and Bandurski, R. (2008). The expression of matrix metalloproteinase 9 and cathepsin B in gastric carcinoma is associated with lymph node metastasis, but not with postoperative survival. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 46(1), 57-64.
31. Liu, J., Zhou, L., Lin, S. and Yao, B. (2020). Role of serum matrix metalloproteinase in the diagnosis of gastric cancer. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(5), 1025-1031.
32. Amerongen, H. M. (2010). Anatomy and Histology of the Digestive Tract. In C. A. McQueen (Eds.), *Comprehensive Toxicology*. Second Edition. Oxford: Elsevier, pp. 3-15.
33. McQuilken, S. A. (2021). The mouth, stomach and intestines. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 22(5), 330-335.
34. Mahadevan, V. (2020). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 38(11), 683-686.
35. Semrin, M. G. (2021). Anatomy, Histology, and Developmental Anomalies of the Stomach and Duodenum. In Feldman M., Friedman L. S. and B. L. J. (Eds.), *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Eleventh Edition. Elsevier, pp. 720-734.e722.
36. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
37. Eusebi, L. H., Telese, A., Marasco, G., Bazzoli, F. and Zagari, R. M. (2020). Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35(9), 1495-1502.
38. İnternet: IARC (December, 2020). *Cancer Today*. Web:<https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>: adresinden 26.01.2022' de alınmıştır.

39. Huang, T., Song, C., Zheng, L., Xia, L., Li, Y. and Zhou, Y. (2019). The roles of extracellular vesicles in gastric cancer development, microenvironment, anti-cancer drug resistance, and therapy. *Molecular Cancer*, 18(1), 62.
40. Xie, Y., Shi, L., He, X. and Luo, Y. (2021). Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe. *Gastroenterology Report*, 9(2), 91-104.
41. Howson, C. P., Hiyama, T. and Wynder, E. L. (1986). The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiologic Reviews*, 8, 1-27.
42. Fitzsimmons, D., Osmond, C., George, S. and Johnson, C. D. (2007). Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. *British Journal of Surgery*, 94(9), 1162-1171.
43. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A. and Arnold, D. (2016). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27(s-5), v38-v49.
44. Rawla, P. and Barsouk, A. (2019). Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Przegląd gastroenterologiczny*, 14(1), 26-38.
45. Leal, M. F., Wisnieski, F., de Oliveira Giguek, C., do Santos, L. C., Calcagno, D. Q., Burbano, R. R. and Smith, M. C. (2016). What gastric cancer proteomic studies show about gastric carcinogenesis? *Tumor Biology*, 37(8), 9991-10010.
46. Minicozzi, P., Innos, K., Sánchez, M. J., Trama, A., Walsh, P. M., Marcos-Gragera, R., Dimitrova, N., Botta, L., Visser, O., Rossi, S., Tavilla, A. and Sant, M. (2017). Quality analysis of population-based information on cancer stage at diagnosis across Europe, with presentation of stage-specific cancer survival estimates: A EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer*, 84, 335-353.
47. Xue, J., Yang, H., Huang, S., Zhou, T., Zhang, X. and Zu, G. (2021). Comparison of the overall survival of proximal and distal gastric cancer after gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*, 19, 17.
48. Hu, B., El Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R. and Meloni-Ehrig, A. (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(3), 251-261.
49. Yada, T., Yokoi, C. and Uemura, N. (2013). The Current State of Diagnosis and Treatment for Early Gastric Cancer. *Diagnostic and Therapeutic Endoscopy*, 2013, 241320.
50. Kim, D. Y., Kim, H. R., Kim, Y. J. and Kim, S. (2002). Clinicopathological features of patients with Borrmann type IV gastric carcinoma. *ANZ Journal of Surgery*, 72(10), 739-742.

51. Song, X.-H., Zhang, W.-H., Kai, L., Chen, X.-L., Zhao, L.-Y., Chen, X.-Z., Kun, Y., Zhou, Z.-G. and Hu, J.-K. (2020). Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer: a retrospective cohort from a single institution in western China. *World Journal of Surgical Oncology*, 18, 204.
52. Catalano, V., Labianca, R., Beretta, G. D., Gatta, G., de Braud, F. and Van Cutsem, E. (2009). Gastric cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 71(2), 127-164.
53. Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A. H. and Moenig, S. (2014). Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value. *World Journal of Gastroenterology*, 20(19), 5679-5684.
54. Polkowski, W., van Sandick, J. W., Offerhaus, G. J. A., ten Kate, F. J. W., Mulder, J., Obertop, H. and van Lanschot, J. J. B. (1999). Prognostic Value of Laurén Classification and c-erbB-2 Oncogene Overexpression in Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction. *Annals of Surgical Oncology*, 6(3), 290-297.
55. Dicken, B. J., Bigam, D. L., Cass, C., Mackey, J. R., Joy, A. A. and Hamilton, S. M. (2005). Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of Surgery*, 241(1), 27-39.
56. Businello, G., Galuppini, F. and Fassan, M. (2021). The impact of recent next generation sequencing and the need for a new classification in gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 50-51, 101730.
57. Wang, Y., Shi, T., Wang, X., Hu, J., Yu, L., Liu, Q., Wu, N., Liu, B. and Wei, J. (2021). FGFR2 alteration as a potential therapeutic target in poorly cohesive gastric carcinoma. *Journal of translational medicine*, 19401.
58. Kim, S. G., Seo, H. S., Lee, H. H., Song, K. Y. and Park, C. H. (2017). Comparison of the Differences in Survival Rates between the 7th and 8th Editions of the AJCC TNM Staging System for Gastric Adenocarcinoma: a Single-Institution Study of 5,507 Patients in Korea. *Journal of Gastric Cancer*, 17(3), 212-219.
59. Itzhak Avital, Aviram Nissan, Talia Golan, Yaacov Richard Lawrence and Stojadinovic, A. (2019). 53.Cancer of the Stomach. In S. R. Vincent T. DeVita, Theodore S. Lawrence (Eds.), *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Eleven Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer.
60. Matsunaga, S., Nishiumi, S., Tagawa, R. and Yoshida, M. (2018). Alterations in metabolic pathways in gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori*. *Microbial Pathogenesis*, 124, 122-129.
61. İnternet: IARC (2019). *Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–130*. Web:<https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>: adresinden 15.02.2022' de alınmıştır.

62. Wang, F., Meng, W., Wang, B. and Qiao, L. (2014). Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Letters*, 345(2), 196-202.
63. Lahner, E., Conti, L., Annibale, B. and Corleto, V. D. (2020). Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Current Gastroenterology Reports*, 22(8), 38.
64. Crafa, P., Russo, M., Miraglia, C., Barchi, A., Moccia, F., Nouvenne, A., Leandro, G., Meschi, T., De' Angelis, G. L. and Di Mario, F. (2018). From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomedica*, 89(8-s), 93-99.
65. Rugge, M., Correa, P., Dixon, M. F., Fiocca, R., Hattori, T., Lechago, J., Leandro, G., Price, A. B., Sipponen, P., Solcia, E., Watanabe, H. and Genta, R. M. (2002). Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(7), 1249-1259.
66. Giroux, V. and Rustgi, A. K. (2017). Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nature Reviews Cancer*, 17(10), 594-604.
67. Kinoshita, H., Hayakawa, Y. and Koike, K. (2017). Metaplasia in the Stomach- Precursor of Gastric Cancer? *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2063.
68. Weledji, E. P., Enow Oroch, G. and Ngowe, M. N. (2014). Intestinal metaplasia and anastomotic recurrence of gastric carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 5(6), 474-480.
69. Gullo, I., Grillo, F., Mastracci, L., Vanoli, A., Carneiro, F., Saragoni, L., Limarzi, F., Ferro, J., Parente, P. and Fassan, M. (2020). Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*, 112(3), 166-185.
70. White, J. R. and Banks, M. (2020). Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 78.
71. Sung, J. K. (2016). Diagnosis and management of gastric dysplasia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 31(2), 201-209.
72. Tarnawski, A. S. and Ahluwalia, A. (2021). The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications. *Cells*, 10(8), 1964.
73. Zhang, Z. (2007). The risk of gastric cancer in patients with duodenal and gastric ulcer: research progresses and clinical implications. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 38(1), 38-45.

74. Ogura, M., Yamaji, Y., Hikiba, Y., Maeda, S., Matsumura, M., Okano, K., Sassa, R., Yoshida, H., Kawabe, T. and Omata, M. (2006). Gastric cancer among peptic ulcer patients: Retrospective, long-term follow-up. *Digestive and Liver Disease*, 38(11), 811-814.
75. Park, D. Y. and Lauwers, G. Y. (2008). Gastric Polyps: Classification and Management. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 132(4), 633-640.
76. Goddard, A. F., Badreldin, R., Pritchard, D. M., Walker, M. M. and Warren, B. (2010). The management of gastric polyps. *Gut*, 59(9), 1270-1276.
77. Enestvedt, B. K., Chandrasekhara, V. and Ginsberg, G. G. (2012). Endoscopic ultrasonographic assessment of gastric polyps and endoscopic mucosal resection. *Current Gastroenterology Reports*, 14(6), 497-503.
78. Waldum, H. and Fossmark, R. (2021). Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6548.
79. Castro, R., Pimentel-Nunes, P. and Dinis-Ribeiro, M. (2017). Evaluation and management of gastric epithelial polyps. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 31(4), 381-387.
80. Lahner, E., Capasso, M., Carabotti, M. and Annibale, B. (2018). Incidence of cancer (other than gastric cancer) in pernicious anaemia: A systematic review with meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, 50(8), 780-786.
81. Annibale, B., Lahner, E. and Fave, G. D. (2011). Diagnosis and management of pernicious anemia. *Current Gastroenterology Reports*, 13(6), 518-524.
82. Takeno, S., Hashimoto, T., Maki, K., Shibata, R., Shiwaku, H., Yamana, I., Yamashita, R. and Yamashita, Y. (2014). Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(38), 13734-13740.
83. Lagergren, J., Lindam, A. and Mason, R. M. (2012). Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *International Journal of Cancer*, 131(6), E1048-1052.
84. Rocco, A. and Nardone, G. (2007). Diet, H pylori infection and gastric cancer: evidence and controversies. *World Journal of Gastroenterology*, 13(21), 2901-2912.
85. Wu, B., Yang, D., Yang, S. and Zhang, G. (2021). Dietary Salt Intake and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*, 8, 801228.
86. Shikata, K., Kiyohara, Y., Kubo, M., Yonemoto, K., Ninomiya, T., Shiota, T., Tanizaki, Y., Doi, Y., Tanaka, K., Oishi, Y., Matsumoto, T. and Iida, M. (2006). A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *International Journal of Cancer*, 119(1), 196-201.

87. Cheng, X. J., Lin, J. C. and Tu, S. P. (2016). Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointestinal Tumors*, 3(1), 25-36.
88. Tsugane, S. and Sasazuki, S. (2007). Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*, 10(2), 75-83.
89. Zhang, Z., Xu, G., Ma, M., Yang, J. and Liu, X. (2013). Dietary Fiber Intake Reduces Risk for Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Gastroenterology*, 145(1), 113-120.e113.
90. Uthman, O. A., Jadidi, E. and Moradi, T. (2013). Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 67(10), 854-860.
91. Sun, F., Sun, H., Mo, X., Tang, J., Liao, Y., Wang, S., Su, Y. and Ma, H. (2018). Increased survival rates in gastric cancer, with a narrowing gender gap and widening socioeconomic status gap: A period analysis from 1984 to 2013. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(4), 837-846.
92. İnternet: WCRF/AICR (2016). *Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer*. Web:<https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/stomach-cancer-report.pdf>: adresinden 01.03.2022' de alınmıştır.
93. Ladeiras-Lopes, R., Pereira, A. K., Nogueira, A., Pinheiro-Torres, T., Pinto, I., Santos-Pereira, R. and Lunet, N. (2008). Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*, 19(7), 689-701.
94. Tramacere, I., Negri, E., Pelucchi, C., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Corrao, G., La Vecchia, C. and Boffetta, P. (2012). A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of Oncology*, 23(1), 28-36.
95. Garai, J., Uddo, R. B., Mohler, M. C., Pelligrino, N., Scribner, R., Sothorn, M. S. and Zabaleta, J. (2015). At the crossroad between obesity and gastric cancer. *Methods in Molecular Biology*, 1238, 689-707.
96. Li, Q., Zhang, J., Zhou, Y. and Qiao, L. (2012). Obesity and gastric cancer. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 17(7), 2383-2390.
97. Naseem, M., Barzi, A., Brezden-Masley, C., Puccini, A., Berger, M. D., Tokunaga, R., Battaglin, F., Soni, S., McSkane, M., Zhang, W. and Lenz, H. J. (2018). Outlooks on Epstein-Barr virus associated gastric cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 66, 15-22.
98. Camargo, M. C., Kim, W. H., Chiaravalli, A. M., Kim, K. M., Corvalan, A. H., Matsuo, K., Yu, J., Sung, J. J., Herrera-Goepfert, R., Meneses-Gonzalez, F., Kijima, Y., Natsugoe, S., Liao, L. M., Lissowska, J., Kim, S., Hu, N., Gonzalez, C. A., Yatabe, Y., Koriyama, C., Hewitt, S. M., Akiba, S., Gulley, M. L., Taylor, P. R. and Rabkin, C. S. (2014). Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*, 63(2), 236-243.

99. Wang, Z., Liu, L., Ji, J., Zhang, J., Yan, M., Zhang, J., Liu, B., Zhu, Z. and Yu, Y. (2012). ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(10), 13308-13321.
100. Bernini, M., Barbi, S., Roviello, F., Scarpa, A., Moore, P., Pedrazzani, C., Beghelli, S., Marrelli, D. and de Manzoni, G. (2006). Family history of gastric cancer: a correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer*, 9(1), 9-13.
101. Yaghoobi, M., Bijarchi, R. and Narod, S. A. (2010). Family history and the risk of gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 102(2), 237-242.
102. Kaurah, P., MacMillan, A., Boyd, N., Senz, J., De Luca, A., Chun, N., Suriano, G., Zaor, S., Van Manen, L., Gilpin, C., Nikkel, S., Connolly-Wilson, M., Weissman, S., Rubinstein, W. S., Sebold, C., Greenstein, R., Stroop, J., Yim, D., Panzini, B., McKinnon, W., Greenblatt, M., Wirtzfeld, D., Fontaine, D., Coit, D., Yoon, S., Chung, D., Lauwers, G., Pizzuti, A., Vaccaro, C., Redal, M. A., Oliveira, C., Tischkowitz, M., Olschwang, S., Gallinger, S., Lynch, H., Green, J., Ford, J., Pharoah, P., Fernandez, B. and Huntsman, D. (2007). Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *The Journal of the American Medical Association*, 297(21), 2360-2372.
103. Pilonis, N. D., Tischkowitz, M., Fitzgerald, R. C. and di Pietro, M. (2021). Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Approaches to Screening, Surveillance, and Treatment. *Annu Rev Med*, 72, 263-280.
104. Evans, D. G., Walsh, S., Hill, J. and McMahon, R. T. (2007). Strategies for identifying hereditary nonpolyposis colon cancer. *Seminars in Oncology*, 34(5), 411-417.
105. Galiatsatos, P. and Foulkes, W. D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(2), 385-398.
106. Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R. and Carneiro, F. (2015). Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology*, 16(2), e60-70.
107. Friedenson, B. (2005). BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *Medscape General Medicine*, 7(2), 60.
108. Rajasekharan, S. and Kennedy, T. E. (2009). The netrin protein family. *Genome Biology*, 10(9), 239.
109. Mehlen, P., Delloye-Bourgeois, C. and Chédotal, A. (2011). Novel roles for Slits and netrins: axon guidance cues as anticancer targets? *Nature Reviews Cancer*, 11(3), 188-197.
110. Hedgecock, E. M., Culotti, J. G. and Hall, D. H. (1990). The unc-5, unc-6, and unc-40 genes guide circumferential migrations of pioneer axons and mesodermal cells on the epidermis in *C. elegans*. *Neuron*, 4(1), 61-85.

111. Serafini, T., Kennedy, T. E., Gaiko, M. J., Mirzayan, C., Jessell, T. M. and Tessier-Lavigne, M. (1994). The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell*, 78(3), 409-424.
112. Ylivinkka, I., Keski-Oja, J. and Hyytiäinen, M. (2016). Netrin-1: A regulator of cancer cell motility? *European Journal of Cell Biology*, 95(11), 513-520.
113. Yamagishi, S., Yamada, K., Sawada, M., Nakano, S., Mori, N., Sawamoto, K. and Sato, K. (2015). Netrin-5 is highly expressed in neurogenic regions of the adult brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 146.
114. Nakashiba, T., Nishimura, S., Ikeda, T. and Itohara, S. (2002). Complementary expression and neurite outgrowth activity of netrin-G subfamily members. *Mechanisms of Development*, 111(1-2), 47-60.
115. Lai Wing Sun, K., Correia, J. P. and Kennedy, T. E. (2011). Netrins: versatile extracellular cues with diverse functions. *Development*, 138(11), 2153-2169.
116. Grandin, M., Meier, M., Delcros, J. G., Nikodemus, D., Reuten, R., Patel, T. R., Goldschneider, D., Orriss, G., Krahn, N., Boussouar, A., Abes, R., Dean, Y., Neves, D., Bernet, A., Depil, S., Schneiders, F., Poole, K., Dante, R., Koch, M., Mehlen, P. and Stetefeld, J. (2016). Structural Decoding of the Netrin-1/UNC5 Interaction and its Therapeutical Implications in Cancers. *Cancer Cell*, 29(2), 173-185.
117. Barallobre, M. J., Pascual, M., Del Río, J. A. and Soriano, E. (2005). The Netrin family of guidance factors: emphasis on Netrin-1 signalling. *Brain Research Reviews*, 49(1), 22-47.
118. Dalvin, S., Anselmo, M. A., Prodhan, P., Komatsuzaki, K., Schnitzer, J. J. and Kinane, T. B. (2003). Expression of Netrin-1 and its two receptors DCC and UNC5H2 in the developing mouse lung. *Gene Expression Patterns*, 3(3), 279-283.
119. Liu, Y., Stein, E., Oliver, T., Li, Y., Brunken, W. J., Koch, M., Tessier-Lavigne, M. and Hogan, B. L. (2004). Novel role for Netrins in regulating epithelial behavior during lung branching morphogenesis. *Current Biology*, 14(10), 897-905.
120. Jiang, Y., Liu, M. T. and Gershon, M. D. (2003). Netrins and DCC in the guidance of migrating neural crest-derived cells in the developing bowel and pancreas. *Developmental Biology*, 258(2), 364-384.
121. Strizzi, L., Mancino, M., Bianco, C., Raafat, A., Gonzales, M., Booth, B. W., Watanabe, K., Nagaoka, T., Mack, D. L., Howard, B., Callahan, R., Smith, G. H. and Salomon, D. S. (2008). Netrin-1 can affect morphogenesis and differentiation of the mouse mammary gland. *Journal of Cellular Physiology*, 216(3), 824-834.

122. Larrivée, B., Freitas, C., Trombe, M., Lv, X., Delafarge, B., Yuan, L., Bouvrée, K., Bréant, C., Del Toro, R., Bréchet, N., Germain, S., Bono, F., Dol, F., Claes, F., Fischer, C., Autiero, M., Thomas, J. L., Carmeliet, P., Tessier-Lavigne, M. and Eichmann, A. (2007). Activation of the UNC5B receptor by Netrin-1 inhibits sprouting angiogenesis. *Genes & Development*, 21(19), 2433-2447.
123. Park, K. W., Crouse, D., Lee, M., Karnik, S. K., Sorensen, L. K., Murphy, K. J., Kuo, C. J. and Li, D. Y. (2004). The axonal attractant Netrin-1 is an angiogenic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(46), 16210-16215.
124. Mazelin, L., Bernet, A., Bonod-Bidaud, C., Pays, L., Arnaud, S., Gespach, C., Bredesen, D. E., Scoazec, J. Y. and Mehlen, P. (2004). Netrin-1 controls colorectal tumorigenesis by regulating apoptosis. *Nature*, 431(7004), 80-84.
125. Delloye-Bourgeois, C., Goldschneider, D., Paradisi, A., Therizols, G., Belin, S., Hacot, S., Rosa-Calatrava, M., Scoazec, J.-Y., Diaz, J.-J., Bernet, A. and Mehlen, P. (2012). Nucleolar localization of a netrin-1 isoform enhances tumor cell proliferation. *Science Signaling*, 5, 236.
126. Bradford, D., Cole, S. J. and Cooper, H. M. (2009). Netrin-1: diversity in development. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(3), 487-493.
127. Kappler, J., Franken, S., Junghans, U., Hoffmann, R., Linke, T., Müller, H. W. and Koch, K. W. (2000). Glycosaminoglycan-binding properties and secondary structure of the C-terminus of netrin-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 271(2), 287-291.
128. Harter, P. N., Zinke, J., Scholz, A., Tichy, J., Zachskorn, C., Kvasnicka, H. M., Goeppert, B., Delloye-Bourgeois, C., Hattingen, E., Senft, C., Steinbach, J. P., Plate, K. H., Mehlen, P., Schulte, D. and Mittelbronn, M. (2014). Netrin-1 expression is an independent prognostic factor for poor patient survival in brain metastases. *PLOS ONE*, 9(3), e92311.
129. Ly, A., Nikolaev, A., Suresh, G., Zheng, Y., Tessier-Lavigne, M. and Stein, E. (2008). DSCAM is a netrin receptor that collaborates with DCC in mediating turning responses to netrin-1. *Cell*, 133(7), 1241-1254.
130. Tu, T., Zhang, C., Yan, H., Luo, Y., Kong, R., Wen, P., Ye, Z., Chen, J., Feng, J., Liu, F., Wu, J. Y. and Yan, X. (2015). CD146 acts as a novel receptor for netrin-1 in promoting angiogenesis and vascular development. *Cell Research*, 25(3), 275-287.
131. Dun, X. P. and Parkinson, D. B. (2017). Role of Netrin-1 Signaling in Nerve Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 491.
132. St Croix, B. (2015). CD146: the unveiling of a pro-angiogenic netrin receptor. *Cell Research*, 25(5), 533-534.

133. Qin, S., Yu, L., Gao, Y., Zhou, R. and Zhang, C. (2007). Characterization of the receptors for axon guidance factor netrin-4 and identification of the binding domains. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 34(2), 243-250.
134. Llambi, F., Causeret, F., Bloch-Gallego, E. and Mehlen, P. (2001). Netrin-1 acts as a survival factor via its receptors UNC5H and DCC. *The EMBO Journal*, 20(11), 2715-2722.
135. Goldschneider, D. and Mehlen, P. (2010). Dependence receptors: a new paradigm in cell signaling and cancer therapy. *Oncogene*, 29(13), 1865-1882.
136. Wang, R., Wei, Z., Jin, H., Wu, H., Yu, C., Wen, W., Chan, L. N., Wen, Z. and Zhang, M. (2009). Autoinhibition of UNC5b revealed by the cytoplasmic domain structure of the receptor. *Molecular Cell*, 33(6), 692-703.
137. Lu, X., Le Noble, F., Yuan, L., Jiang, Q., De Lafarge, B., Sugiyama, D., Bréant, C., Claes, F., De Smet, F., Thomas, J. L., Autiero, M., Carmeliet, P., Tessier-Lavigne, M. and Eichmann, A. (2004). The netrin receptor UNC5B mediates guidance events controlling morphogenesis of the vascular system. *Nature*, 432(7014), 179-186.
138. He, K., Jang, S. W., Joshi, J., Yoo, M. H. and Ye, K. (2011). Akt-phosphorylated PIKE-A inhibits UNC5B-induced apoptosis in cancer cell lines in a p53-dependent manner. *Molecular Biology of the Cell*, 22(11), 1943-1954.
139. Lv, J., Sun, X., Ma, J., Ma, X., Zhang, Y., Li, F., Li, Y. and Zhao, Z. (2015). Netrin-1 induces the migration of Schwann cells via p38 MAPK and PI3K-Akt signaling pathway mediated by the UNC5B receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 464(1), 263-268.
140. An, X. Z., Zhao, Z. G., Luo, Y. X., Zhang, R., Tang, X. Q., Hao, D., Zhao, X., Lv, X. and Liu, D. (2016). Netrin-1 suppresses the MEK/ERK pathway and ITGB4 in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 7(17), 24719-24733.
141. Vielmetter, J., Chen, X. N., Miskevich, F., Lane, R. P., Yamakawa, K., Korenberg, J. R. and Dreyer, W. J. (1997). Molecular characterization of human neogenin, a DCC-related protein, and the mapping of its gene (NEO1) to chromosomal position 15q22.3-q23. *Genomics*, 41(3), 414-421.
142. Wilson, N. H. and Key, B. (2007). Neogenin: one receptor, many functions. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(5), 874-878.
143. Xu, K., Wu, Z., Renier, N., Antipenko, A., Tzvetkova-Robev, D., Xu, Y., Minchenko, M., Nardi-Dei, V., Rajashankar, K. R., Himanen, J., Tessier-Lavigne, M. and Nikolov, D. B. (2014). Neural migration. Structures of netrin-1 bound to two receptors provide insight into its axon guidance mechanism. *Science*, 344(6189), 1275-1279.
144. Matsunaga, E. and Chédotal, A. (2004). Repulsive guidance molecule/neogenin: a novel ligand-receptor system playing multiple roles in neural development. *Development, Growth & Differentiation*, 46(6), 481-486.

145. Wilson, N. H. and Key, B. (2006). Neogenin interacts with RGMa and Netrin-1 to guide axons within the embryonic vertebrate forebrain. *Developmental Biology*, 296(2), 485-498.
146. Matsunaga, E., Tauszig-Delamasure, S., Monnier, P. P., Mueller, B. K., Strittmatter, S. M., Mehlen, P. and Chédotal, A. (2004). RGM and its receptor neogenin regulate neuronal survival. *Nature Cell Biology*, 6(8), 749-755.
147. Villanueva, A. A., Sanchez-Gomez, P., Muñoz-Palma, E., Puvogel, S., Casas, B. S., Arriagada, C., Peña-Villalobos, I., Lois, P., Ramírez Orellana, M., Lubieniecki, F., Casco Claro, F., Gallegos, I., García-Castro, J., Torres, V. A. and Palma, V. (2021). The Netrin-1-Neogenin-1 signaling axis controls neuroblastoma cell migration via integrin- β 1 and focal adhesion kinase activation. *Cell Adhesion & Migration*, 15(1), 58-73.
148. Fitamant, J., Guenebeaud, C., Coissieux, M.-M., Guix, C., Treilleux, I., Scoazec, J.-Y., Bachelot, T., Bernet, A. and Mehlen, P. (2008). Netrin-1 expression confers a selective advantage for tumor cell survival in metastatic breast cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(12), 4850-4855.
149. Dumartin, L., Quemener, C., Laklai, H., Herbert, J., Bicknell, R., Bousquet, C., Pyronnet, S., Castronovo, V., Schilling, M. K., Bikfalvi, A. and Hagedorn, M. (2010). Netrin-1 Mediates Early Events in Pancreatic Adenocarcinoma Progression, Acting on Tumor and Endothelial Cells. *Gastroenterology*, 138(4), 1595-1606.
150. Li, B., Shen, K., Zhang, J., Jiang, Y., Yang, T., Sun, X., Ma, X. and Zhu, J. (2020). Serum netrin-1 as a biomarker for colorectal cancer detection. *Cancer Biomarkers*, 28(3), 391-396.
151. Delloye-Bourgeois, C., Brambilla, E., Coissieux, M. M., Guenebeaud, C., Pedeux, R., Firlej, V., Cabon, F., Brambilla, C., Mehlen, P. and Bernet, A. (2009). Interference with netrin-1 and tumor cell death in non-small cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(4), 237-247.
152. Yıldırım, M. E., Kefeli, U., Aydın, D., Sener, N. and Gümüş, M. (2016). The value of plasma netrin-1 in non-small cell lung cancer patients as diagnostic and prognostic biomarker. *Tumour Biology*, 37(9), 11903-11907.
153. Jin, X., Luan, H., Chai, H., Yan, L., Zhang, J., Wang, Q. and Cao, L. (2019). Netrin-1 interference potentiates epithelial-to-mesenchymal transition through the PI3K/AKT pathway under the hypoxic microenvironment conditions of non-small cell lung cancer. *International Journal of Oncology*, 54(4), 1457-1465.
154. Paradisi, A., Maisse, C., Coissieux, M. M., Gadot, N., Lépinasse, F., Delloye-Bourgeois, C., Delcros, J. G., Svrcek, M., Neufert, C., Fléjou, J. F., Scoazec, J. Y. and Mehlen, P. (2009). Netrin-1 up-regulation in inflammatory bowel diseases is required for colorectal cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(40), 17146-17151.

155. Paradisi, A., Maisse, C., Bernet, A., Coissieux, M. M., Maccarrone, M., Scoazec, J. Y. and Mehlen, P. (2008). NF-kappaB regulates netrin-1 expression and affects the conditional tumor suppressive activity of the netrin-1 receptors. *Gastroenterology*, 135(4), 1248-1257.
156. Ylivinkka, I., Hu, Y., Chen, P., Rantanen, V., Hautaniemi, S., Nyman, T. A., Keski-Oja, J. and Hyytiäinen, M. (2013). Netrin-1-induced activation of Notch signaling mediates glioblastoma cell invasion. *J Cell Sci*, 126(Pt 11), 2459-2469.
157. Shimizu, A., Nakayama, H., Wang, P., König, C., Akino, T., Sandlund, J., Coma, S., Italiano, J. E., Jr., Mammoto, A., Bielenberg, D. R. and Klagsbrun, M. (2013). Netrin-1 promotes glioblastoma cell invasiveness and angiogenesis by multiple pathways including activation of RhoA, cathepsin B, and cAMP-response element-binding protein. *The Journal of Biological Chemistry*, 288(4), 2210-2222.
158. Delloye-Bourgeois, C., Fitamant, J., Paradisi, A., Cappellen, D., Douc-Rasy, S., Raquin, M. A., Stupack, D., Nakagawara, A., Rousseau, R., Combaret, V., Puisieux, A., Valteau-Couanet, D., Bénard, J., Bernet, A. and Mehlen, P. (2009). Netrin-1 acts as a survival factor for aggressive neuroblastoma. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(4), 833-847.
159. Zhang, X., Cui, P., Ding, B., Guo, Y., Han, K., Li, J., Chen, H. and Zhang, W. (2018). Netrin-1 elicits metastatic potential of non-small cell lung carcinoma cell by enhancing cell invasion, migration and vasculogenic mimicry via EMT induction. *Cancer Gene Therapy*, 25(1-2), 18-26.
160. Kaufmann, S., Kuphal, S., Schubert, T. and Bosserhoff, A. K. (2009). Functional implication of Netrin expression in malignant melanoma. *Cell Oncology*, 31(6), 415-422.
161. Yan, W., Han, P., Zhou, Z., Tu, W., Liao, J., Li, P., Liu, M., Tian, D. and Fu, Y. (2014). Netrin-1 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(6), 1213-1221.
162. Papanastasiou, A. D., Pampalakis, G., Katsaros, D. and Sotiropoulou, G. (2011). Netrin-1 overexpression is predictive of ovarian malignancies. *Oncotarget*, 2(5), 363-367.
163. Shin, S. K., Nagasaka, T., Jung, B. H., Matsubara, N., Kim, W. H., Carethers, J. M., Boland, C. R. and Goel, A. (2007). Epigenetic and genetic alterations in Netrin-1 receptors UNC5C and DCC in human colon cancer. *Gastroenterology*, 133(6), 1849-1857.
164. Toda, K., Nagasaka, T., Umeda, Y., Tanaka, T., Kawai, T., Fuji, T., Taniguchi, F., Yasui, K., Kubota, N., Takehara, Y., Tazawa, H., Kagawa, S., Sun, D.-S., Nishida, N., Goel, A. and Fujiwara, T. (2015). Genetic and epigenetic alterations of netrin-1 receptors in gastric cancer with chromosomal instability. *Clinical Epigenetics*, 7, 73.

165. Kong, C. Z., Liu, J., Liu, L., Zhang, Z. and Guo, K. F. (2013). Interactional expression of netrin-1 and its dependence receptor UNC5B in prostate carcinoma. *Tumour Biology*, 34(5), 2765-2772.
166. Hou, S., Lin, Q., Guan, F. and Lin, C. (2018). LncRNA TNRC6C-AS1 regulates UNC5B in thyroid cancer to influence cell proliferation, migration, and invasion as a competing endogenous RNA of miR-129-5p. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(10), 8304-8316.
167. Okazaki, S., Ishikawa, T., Iida, S., Ishiguro, M., Kobayashi, H., Higuchi, T., Enomoto, M., Mogushi, K., Mizushima, H., Tanaka, H., Uetake, H. and Sugihara, K. (2012). Clinical significance of UNC5B expression in colorectal cancer. *International Journal of Oncology*, 40(1), 209-216.
168. Latil, A., Chêne, L., Cochant-Priollet, B., Mangin, P., Fournier, G., Berthon, P. and Cussenot, O. (2003). Quantification of expression of netrins, slits and their receptors in human prostate tumors. *International Journal of Cancer*, 103(3), 306-315.
169. Lee, J. E., Kim, H. J., Bae, J. Y., Kim, S. W., Park, J. S., Shin, H. J., Han, W., Kim, S. W., Kang, K. S. and Noh, D. Y. (2005). Neogenin expression may be inversely correlated to the tumorigenicity of human breast cancer. *BMC Cancer*, 5, 154.
170. Wu, X., Li, Y., Wan, X., Kayira, T. M., Cao, R., Ju, X., Zhu, X. and Zhao, G. (2012). Down-regulation of neogenin accelerated glioma progression through promoter Methylation and its overexpression in SHG-44 Induced Apoptosis. *PLoS One*, 7(5), e38074.
171. Chen, J. Y., He, X. X., Ma, C., Wu, X. M., Wan, X. L., Xing, Z. K., Pei, Q. Q., Dong, X. P., Liu, D. X., Xiong, W. C. and Zhu, X. J. (2017). Netrin-1 promotes glioma growth by activating NF- κ B via UNC5A. *Scientific Reports*, 7(1), 5454.
172. Zhu, Y., Li, Y., Haraguchi, S., Yu, M., Ohira, M., Ozaki, T., Nakagawa, A., Ushijima, T., Isogai, E., Koseki, H., Nakamura, Y., Kong, C., Mehlen, P., Arakawa, H. and Nakagawara, A. (2013). Dependence receptor UNC5D mediates nerve growth factor depletion-induced neuroblastoma regression. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(7), 2935-2947.
173. Picard, M., Petrie, R. J., Antoine-Bertrand, J., Saint-Cyr-Proulx, E., Villemure, J. F. and Lamarche-Vane, N. (2009). Spatial and temporal activation of the small GTPases RhoA and Rac1 by the netrin-1 receptor UNC5a during neurite outgrowth. *Cellular Signalling*, 21(12), 1961-1973.
174. Yu, M., Ozaki, T., Sun, D., Xing, H., Wei, B., An, J., Yang, J., Gao, Y., Liu, S., Kong, C. and Zhu, Y. (2020). HIF-1 α -dependent miR-424 induction confers cisplatin resistance on bladder cancer cells through down-regulation of pro-apoptotic UNC5B and SIRT4. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 39(1), 108.

175. Yin, K., Dang, S., Cui, L., Fan, X., Wang, L., Xie, R., Qu, J., Shang, M., Chen, J. and Xu, Z. (2018). Netrin-1 promotes metastasis of gastric cancer by regulating YAP activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496(1), 76-82.
176. Kim, S. J., Wang, Y. G., Lee, H. W., Kang, H. G., La, S. H., Choi, I. J., Irimura, T., Ro, J. Y., Bresalier, R. S. and Chun, K. H. (2014). Up-regulation of neogenin-1 increases cell proliferation and motility in gastric cancer. *Oncotarget*, 5(10), 3386-3398.
177. Sankari, S. L., Masthan, K. M., Babu, N. A., Bhattacharjee, T. and Elumalai, M. (2012). Apoptosis in cancer--an update. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(10), 4873-4878.
178. Degterev, A., Boyce, M. and Yuan, J. (2003). A decade of caspases. *Oncogene*, 22(53), 8543-8567.
179. Pistritto, G., Trisciuglio, D., Ceci, C., Garufi, A. and D'Orazi, G. (2016). Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging*, 8(4), 603-619.
180. Wong, R. S. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 30, 87.
181. Hamacher, R., Schmid, R. M., Saur, D. and Schneider, G. (2008). Apoptotic pathways in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Molecular Cancer*, 7, 64.
182. Green, D. R. and Kroemer, G. (2004). The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science*, 305(5684), 626-629.
183. Voss, A. and Strasser, A. (2020). The essentials of developmental apoptosis. *F1000Research*, 9(F1000 Faculty Reviews-148).
184. Guicciardi, M. E. and Gores, G. J. (2009). Life and death by death receptors. *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 23(6), 1625-1637.
185. McIlwain, D. R., Berger, T. and Mak, T. W. (2013). Caspase Functions in Cell Death and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(4), a008656.
186. Mehlen, P. and Furne, C. (2005). Netrin-1: when a neuronal guidance cue turns out to be a regulator of tumorigenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(22), 2599-2616.
187. Mehlen, P. and Guenebeaud, C. (2010). Netrin-1 and its dependence receptors as original targets for cancer therapy. *Current Opinion in Oncology*, 22(1), 46-54.

188. Forcet, C., Ye, X., Granger, L., Corset, V., Shin, H., Bredesen, D. E. and Mehlen, P. (2001). The dependence receptor DCC (deleted in colorectal cancer) defines an alternative mechanism for caspase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(6), 3416-3421.
189. Arakawa, H. (2004). Netrin-1 and its receptors in tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer*, 4(12), 978-987.
190. Llambi, F., Lourenço, F. C., Gozuacik, D., Guix, C., Pays, L., Del Rio, G., Kimchi, A. and Mehlen, P. (2005). The dependence receptor UNC5H2 mediates apoptosis through DAP-kinase. *The EMBO Journal*, 24(6), 1192-1201.
191. Zhu, Y., Li, Y. and Nakagawara, A. (2021). UNC5 dependence receptor family in human cancer: A controllable double-edged sword. *Cancer Letters*, 516, 28-35.
192. Tanikawa, C., Matsuda, K., Fukuda, S., Nakamura, Y. and Arakawa, H. (2003). p53RDL1 regulates p53-dependent apoptosis. *Nature Cell Biology*, 5(3), 216-223.
193. Lee, M., Kang, H. and Jang, S. W. (2013). CoCl₂ induces PC12 cells apoptosis through p53 stability and regulating UNC5B. *Brain Research Bulletin*, 96, 19-27.
194. Arakawa, H. (2005). p53, apoptosis and axon-guidance molecules. *Cell Death & Differentiation*, 12(8), 1057-1065.
195. Kefeli, U., Ucuncu Kefeli, A., Cabuk, D., Isik, U., Sonkaya, A., Acikgoz, O., Ozden, E. and Uygun, K. (2017). Netrin-1 in cancer: Potential biomarker and therapeutic target? *Tumor Biology*, 39(4), 1-7.
196. Brisset, M., Grandin, M., Bernet, A., Mehlen, P. and Hollande, F. (2021). Dependence receptors: new targets for cancer therapy. *EMBO Molecular Medicine*, 13(11), 14495.
197. Carmeliet, P. and Jain, R. K. (2011). Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 473(7347), 298-307.
198. Gerber, H. P., McMurtrey, A., Kowalski, J., Yan, M., Keyt, B. A., Dixit, V. and Ferrara, N. (1998). Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *Journal of Biological Chemistry*, 273(46), 30336-30343.
199. Castets, M. and Mehlen, P. (2010). Netrin-1 role in angiogenesis: to be or not to be a pro-angiogenic factor? *Cell Cycle*, 9(8), 1466-1471.
200. Nguyen, A. and Cai, H. (2006). Netrin-1 induces angiogenesis via a DCC-dependent ERK1/2-eNOS feed-forward mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(17), 6530-6535.

201. Castets, M., Coissieux, M. M., Delloye-Bourgeois, C., Bernard, L., Delcros, J. G., Bernet, A., Laudet, V. and Mehlen, P. (2009). Inhibition of endothelial cell apoptosis by netrin-1 during angiogenesis. *Developmental Cell*, 16(4), 614-620.
202. Layne, K., Ferro, A. and Passacquale, G. (2015). Netrin-1 as a novel therapeutic target in cardiovascular disease: to activate or inhibit? *Cardiovascular Research*, 107(4), 410-419.
203. Li, M., Wang, Y., Li, M., Wu, X., Setrerrahmane, S. and Xu, H. (2021). Integrins as attractive targets for cancer therapeutics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(9), 2726-2737.
204. Pan, L., Zhao, Y., Yuan, Z. and Qin, G. (2016). Research advances on structure and biological functions of integrins. *SpringerPlus*, 5(1), 1094.
205. Wang, B., Qi, X., Li, D., Feng, M., Meng, X. and Fu, S. (2016). Expression of pY397 FAK promotes the development of non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*, 11(2), 979-983.
206. Toutant, M., Costa, A., Studler, J. M., Kadaré, G., Carnaud, M. and Girault, J. A. (2002). Alternative splicing controls the mechanisms of FAK autophosphorylation. *Molecular and Cellular Biology*, 22(22), 7731-7743.
207. Lv, P. C., Jiang, A. Q., Zhang, W. M. and Zhu, H. L. (2018). FAK inhibitors in Cancer, a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(2), 139-145.
208. Sulzmaier, F. J., Jean, C. and Schlaepfer, D. D. (2014). FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications. *Nature Reviews Cancer*, 14(9), 598-610.
209. Fan, T., Chen, J., Zhang, L., Gao, P., Hui, Y., Xu, P., Zhang, X. and Liu, H. (2016). Bit1 knockdown contributes to growth suppression as well as the decreases of migration and invasion abilities in esophageal squamous cell carcinoma via suppressing FAK-paxillin pathway. *Molecular Cancer*, 15, 23.
210. Balsas, P., Palomero, J., Eguileor, Á., Rodríguez, M. L., Vegliante, M. C., Planas-Rigol, E., Sureda-Gómez, M., Cid, M. C., Campo, E. and Amador, V. (2017). SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma. *Blood*, 130(4), 501-513.
211. Skinner, H. D., Giri, U., Yang, L., Woo, S. H., Story, M. D., Pickering, C. R., Byers, L. A., Williams, M. D., El-Naggar, A., Wang, J., Diao, L., Shen, L., Fan, Y. H., Molkenhine, D. P., Beadle, B. M., Meyn, R. E., Myers, J. N. and Heymach, J. V. (2016). Proteomic Profiling Identifies PTK2/FAK as a Driver of Radioresistance in HPV-negative Head and Neck Cancer. *Clinical Cancer Research*, 22(18), 4643-4650.

212. Nader, G. P., Ezratty, E. J. and Gundersen, G. G. (2016). FAK, talin and PIPKly regulate endocytosed integrin activation to polarize focal adhesion assembly. *Nature Cell Biology*, 18(5), 491-503.
213. Alexopoulou, A. N., Lees, D. M., Bodrug, N., Lechertier, T., Fernandez, I., D'Amico, G., Dukinfield, M., Batista, S., Tavora, B., Serrels, B. and Hodivala-Dilke, K. (2017). Focal Adhesion Kinase (FAK) tyrosine 397E mutation restores the vascular leakage defect in endothelium-specific FAK-kinase dead mice. *The Journal of Pathology*, 242(3), 358-370.
214. Huang, Y. H., Yang, H. Y., Huang, S. W., Ou, G., Hsu, Y. F. and Hsu, M. J. (2016). Interleukin-6 Induces Vascular Endothelial Growth Factor-C Expression via Src-FAK-STAT3 Signaling in Lymphatic Endothelial Cells. *PLOS One*, 11(7), e0158839.
215. Zeng, X. Q., Li, N., Ma, L. L., Tseng, Y. J., Zhao, N. Q. and Chen, S. Y. (2016). Prognostic Value of Focal Adhesion Kinase (FAK) in Human Solid Carcinomas: A Meta-Analysis. *PLOS One*, 11(9), e0162666.
216. Ji, H. F., Pang, D., Fu, S. B., Jin, Y., Yao, L., Qi, J. P. and Bai, J. (2013). Overexpression of focal adhesion kinase correlates with increased lymph node metastasis and poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 139(3), 429-435.
217. Golubovskaya, V. M., Ylagan, L., Miller, A., Hughes, M., Wilson, J., Wang, D., Brese, E., Bshara, W., Edge, S., Morrison, C. and Cance, W. G. (2014). High focal adhesion kinase expression in breast carcinoma is associated with lymphovascular invasion and triple-negative phenotype. *BMC Cancer*, 14, 769.
218. El-Sisi, M. G., Radwan, S. M., Saeed, A. M. and El-Mesallamy, H. O. (2021). Serum levels of FAK and some of its effectors in adult AML: correlation with prognostic factors and survival. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(5), 1949-1963.
219. Li, M., Hong, L. I., Liao, M. and Guo, G. (2015). Expression and clinical significance of focal adhesion kinase and adrenomedullin in epithelial ovarian cancer. *Oncology Letters*, 10(2), 1003-1007.
220. Murata, T., Naomoto, Y., Yamatsuji, T., Okawa, T., Shirakawa, Y., Gunduz, M., Nobuhisa, T., Takaoka, M., Sirmali, M., Nakajima, M., Ohno, Y. and Tanaka, N. (2008). Localization of FAK is related with colorectal carcinogenesis. *International Journal of Oncology*, 32(4), 791-796.
221. Su, J. M., Gui, L., Zhou, Y. P. and Zha, X. L. (2002). Expression of focal adhesion kinase and alpha5 and beta1 integrins in carcinomas and its clinical significance. *World Journal of Gastroenterology*, 8(4), 613-618.
222. Yin, K., Shang, M., Dang, S., Wang, L., Xia, Y., Cui, L., Fan, X., Qu, J., Chen, J. and Xu, Z. (2018). Netrin-1 induces the proliferation of gastric cancer cells via the ERK/MAPK signaling pathway and FAK activation. *Oncology Reports*, 40(4), 2325-2333.

223. Mondal, S., Adhikari, N., Banerjee, S., Amin, S. A. and Jha, T. (2020). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 194, 112260.
224. Vandooren, J., Van den Steen, P. E. and Opdenakker, G. (2013). Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 48(3), 222-272.
225. Winer, A., Adams, S. and Mignatti, P. (2018). Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes. *Molecular Cancer Therapeutics*, 17(6), 1147-1155.
226. Cui, N., Hu, M. and Khalil, R. A. (2017). Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. In R. A. Khalil (Eds.), *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier, pp. 1-73.
227. Egeblad, M. and Werb, Z. (2002). New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nature Reviews Cancer*, 2(3), 161-174.
228. Bauvois, B. (2012). New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1825(1), 29-36.
229. Vafadari, B., Salamian, A. and Kaczmarek, L. (2016). MMP-9 in translation: from molecule to brain physiology, pathology, and therapy. *Journal of Neurochemistry*, 139(s-2), 91-114.
230. Huang, H. (2018). Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors*, 18(10), 3249.
231. Farina, A. R. and Mackay, A. R. (2014). Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression. *Cancers*, 6(1), 240-296.
232. Huang, J., Ang, L., Liu, M. Q., Hu, H. G., Wang, J., Zou, Q., Zhao, Y., Zheng, L., Zhao, M. and Wu, Z. S. (2014). Serum and tissue expression of gelatinase and Twist in breast cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(18), 2662-2669.
233. Zhang, H., Zhao, B., Zhai, Z. G., Zheng, J. D., Wang, Y. K. and Zhao, Y. Y. (2021). Expression and clinical significance of MMP-9 and P53 in lung cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(3), 1358-1365.
234. Lukaszewicz-Zajac, M., Mroczko, B. and Szmitekowski, M. (2011). Gastric cancer - The role of matrix metalloproteinases in tumor progression. *Clinica Chimica Acta*, 412(19-20), 1725-1730.

235. Chu, D., Zhang, Z., Li, Y., Zheng, J., Dong, G., Wang, W. and Ji, G. (2011). Matrix metalloproteinase-9 is associated with disease-free survival and overall survival in patients with gastric cancer. *International Journal of Cancer*, 129(4), 887-895.
236. Zhang, M., Zhu, G. Y., Gao, H. Y., Zhao, S. P. and Xue, Y. (2011). Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*, 103(3), 243-247.
237. Zheng, H., Takahashi, H., Murai, Y., Cui, Z., Nomoto, K., Niwa, H., Tsuneyama, K. and Takano, Y. (2006). Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anticancer Research*, 26(5a), 3579-3583.
238. López, M. J., Carbajal, J., Alfaro, A. L., Saravia, L. G., Zanabria, D., Araujo, J. M., Quispe, L., Zevallos, A., Buleje, J. L., Cho, C. E., Sarmiento, M., Pinto, J. A. and Fajardo, W. (2023). Characteristics of gastric cancer around the world. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 181, 103841.
239. Alsina, M., Arrazubi, V., Diez, M. and Tabernero, J. (2023). Current developments in gastric cancer: from molecular profiling to treatment strategy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20(3), 155-170.
240. Yusefi, A. R., Bagheri Lankarani, K., Bastani, P., Radinmanesh, M. and Kavosi, Z. (2018). Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(3), 591-603.
241. Thrift, A. P., Wenker, T. N. and El-Serag, H. B. (2023). Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 20(5), 338-349.
242. Boyer, N. P. and Gupton, S. L. (2018). Revisiting Netrin-1: One Who Guides (Axons). *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 221.
243. Ziegion, L. and Schlegel, M. (2021). Netrin-1: A Modulator of Macrophage Driven Acute and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 275.
244. Zhang, Q., Liang, F., Ke, Y., Huo, Y., Li, M., Li, Y. and Yue, J. (2015). Overexpression of neogenin inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human MDA-MB-231 breast carcinoma cells. *Oncology Reports*, 34(1), 258-264.
245. Milla, L. A., Arros, A., Espinoza, N., Remke, M., Kool, M., Taylor, M. D., Pfister, S. M., Wainwright, B. J. and Palma, V. (2014). Neogenin1 is a Sonic Hedgehog target in medulloblastoma and is necessary for cell cycle progression. *International Journal of Cancer*, 134(1), 21-31.
246. Parsons, J. T. (2003). Focal adhesion kinase: the first ten years. *Journal of Cell Science*, 116(8), 1409-1416.

247. Giaginis, C. T., Vgenopoulou, S., Tsourouflis, G. S., Politi, E. N., Kouraklis, G. P. and Theocharis, S. E. (2009). Expression and clinical significance of focal adhesion kinase in the two distinct histological types, intestinal and diffuse, of human gastric adenocarcinoma. *Pathology Oncology Research*, 15(2), 173-181.
248. Tan, S. Y., Wang, J. Y., Shen, L., Luo, H. S. and Shen, Z. X. (2007). Relationship between preoperative staging by endoscopic ultrasonography and MMP-9 expression in gastric carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 13(14), 2108-2112.
249. Mroczko, B., Groblewska, M., Łukaszewicz-Zajac, M., Bandurski, R., Kedra, B. and Szmitkowski, M. (2009). Pre-treatment serum and plasma levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1) in gastric cancer patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 47(9), 1133-1139.
250. Wu, C. Y., Wu, M. S., Chiang, E. P., Chen, Y. J., Chen, C. J., Chi, N. H., Shih, Y. T., Chen, G. H. and Lin, J. T. (2007). Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 13(7), 2054-2060.
251. Zhang, J., Su, X. Q., Wu, X. J., Liu, Y. H., Wang, H., Zong, X. N., Wang, Y. and Ji, J. F. (2003). Effect of body mass index on adenocarcinoma of gastric cardia. *World Journal of Gastroenterology*, 9(12), 2658-2661.



EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mide kanserinde netrin-1, reseptörleri neog ² nin, UNC5B ve tümör ilişkili parametrelerin araştırılması					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADU/SOYADI	Prof. Dr. Aymelek GÖNENC					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Eczacılık Fakültesi Anabilim Dalı/ GÜ					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Uzm. Dr. Metin Demir, Dyt. Hülya Kara					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tabli ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar Yüksek lisans tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21.10.2021	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	21.10.2021	1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		21.10.2021			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☒					
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER						
	Karar No: 54	Toplantı tarihi: 01.11.2021					
	Mide kanserinde netrin-1, reseptörleri neog²nin, UNC5B ve tümör ilişkili parametrelerin araştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kalavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmaya İlişkisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

EK-1.(devam) Etik Kurul Onayı

Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ. Bil. Univ. Ankara Eğt Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Dr. Öğr. Üyesi Halit Nabit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Öğr. Gör. Dr. Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
İpek GUVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn. Md.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

EK-2. Hasta Anket Formu

HASTA BİLGİ FORMU ÖRNEĞİ

Bu araştırma, mide kanserinde netrin-1, reseptörleri neogenin, UNC5B ve tümör ilişkili parametrelerin araştırılması amacıyla planlanmıştır. Elde edilen veriler ve analiz edilen sonuçlar sadece bilimsel amaç ile kullanılacaktır.

1. Demografik Bilgiler

- | | | |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| 1. Cinsiyet | ☐ Erkek | ☐ Kadın |
| 2. Doğum tarihi |/...../..... | |
| 3. Vücut ağırlığı | kg | |
| 4. Boy uzunluğu | cm | |
| 5. BKİ | | |
| 6. Sigara kullanımı | ☐ Yok | ☐ Var |
| 7. Alkol kullanımı | ☐ Yok | ☐ Var |
| 8. Kronik Hastalık | ☐ Yok | ☐ Var |
| 9. İlaç kullanımı | ☐ Yok | ☐ Var |

2. Klinik Bilgiler

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Ailede kanser hikayesi | ☐ Yok ☐ Var |
| 2. Performans skoru(0-4)(ECOG ölçeği) | PS |
| 3. Tümör Boyutu | |
| 4. Tümör tipi | ☐ Adenokarsinom
☐ Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
☐ Malign nöroendokrin tümör |
| 5. Etkilenen bölge | ☐ Kardia
☐ Fundus
☐ Korpus
☐ Pilor |
| 6. Tümör farklılaşması | ☐ İyi
☐ Orta
☐ Kötü |
| 7. Lenfatik metastaz | ☐ Nx
☐ N0
☐ N1
☐ N2
☐ N3 |
| 8. Uzak metastaz | ☐ Var
☐ Yok |
| 9. TNM evresi | ☐ I-II
☐ III-IV |

EK-3. Sağlıklı Gönüllü Anket formu

SAĞLIKLI KONTROL GRUBU BİLGİ FORMU

Bu araştırma, mide kanserinde netrin-1, reseptörleri neogenin, UNC5B ve tümör ilişkili parametrelerin araştırılması amacıyla planlanmıştır. Elde edilen veriler ve analiz edilen sonuçlar sadece bilimsel amaç ile kullanılacaktır.

1. Demografik Bilgiler

- | | | |
|---------------------------|---|--------------------------------|
| 1.Cinsiyet | ☐ Erkek | ☐ Kadın |
| 2. Doğum tarihi |/...../..... | |
| 3. Vücut ağırlığı | kg | |
| 4. Boy uzunluğu | cm | |
| 5. BKİ | | |
| 6. Sigara kullanımı | ☐ Yok ☐ Var | |
| 7. Alkol kullanımı | ☐ Yok ☐ Var | |
| 8. Kronik Hastalık | ☐ Yok ☐ Var | |
| 9. İlaç kullanımı | ☐ Yok ☐ Var | |
| 10.Ailede kanser hikayesi | ☐ Yok ☐ Var | |





ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KARA, Hülya
Uyruğu : T.C.

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (ECZ.) ABD.	Devam ediyor
Lisans	Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik	2015
Lise	Trabzon Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2023-devam ediyor	Akçaabat Haçkalı Baba Devlet Hastanesi	Diyetisyen
2017-2023	Erzurum Şehir Hastanesi	Diyetisyen

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Aymelek Gönenç, Hülya Kara (2023). Netrin-1 ve Reseptörlerinin Çeşitli Kanserlerdeki Rolü. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 43(4), 352-363., Doi: 10.52794/hujpharm.1327025 (Derleme Makale)
2. Hülya Kara, Aymelek Gönenç, Taylan Turan, Metin Demir. Investigation of netrin-1 and its receptors UNC5B and neogenin in gastric cancer. *6th International Health Science And Life Congress (IHSLC)*, 2-5 March, Book of Abstracts, ss.158, Burdur/Türkiye, 2023. (Özet ve Sözlü Sunum)

Kongreler-Sertifikalar-Kurslar

1. Diyetisyenler için Bilimsel Fitoterapi Eğitimi, 30 Nisan-18 Haziran 2023, Acıbadem Sürekli Eğitim ve Gelişim Merkezi.
2. 26. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Diyabet Ekibi Kursu, 26-30 Ekim 2022, Antalya.
3. Klinik Biyokimya Nanoteknoloji ve Uygulamaları Eğitimi Sertifika Programı, 8-11 Ağustos 2022, Ege Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi.
4. 11.Klinik Enteral ve Parenteral Nutrisyon Kongresi, 27-31 Mart 2019, Antalya.
5. 22.Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, Diyabet Ekibi Kursu, 18-22 Nisan 2018, Antalya.
6. Metabolik-Bariatrik Cerrahide Beslenme Yaklaşımı ve Bariatrik Cerrahi Diyetisyenliği Kursu, 06-07 Mart 2015, İstanbul.
7. Çocukluk Ergenlik Döneminde Tip 1 Diyabette Beslenme ve Karbonhidrat Sayımı Kursu, 22-23 Mart 2014, İstanbul.

Hobiler

Spor yapmak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..