

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

(DOKTORA TEZİ)

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE MNSOD, MPO VE NQO GEN
POLİMORFİZMİ VE DÜZEYLERİ İLE LİPİD PEROKSİDASYON
ÜRÜNLERİNİN TAYİNİ**

SİBEL BULGURCUOĞLU KURAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. TURGAY İSBİR**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI/MOLEKÜLER TIP
PROGRAMI**

İSTANBUL-2008

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

10 / 06 / 2008

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : MOLEKÜLER TIP
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒
Anabilim Dalı : MOLEKÜLER TIP
Tez Sahibi : SİBEL BULGURCUOĞLU KURAN
Tez Başlığı : ENDOMETRİUM KANSERİNDE MNSOD, MPO VE NQO GEN POLİMORFİZMİ VE DÜZEYLERİ İLE LİPİD PEROKSİDASYON ÜRÜNLERİNİN TAYİNİ
Sınav Yeri : MOLEKÜLER TIP ABD
Sınav Tarihi : 09 / 06 / 2008

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1.PROF.DR. TURGAY İSBİR İ.Ü DETAE MOLEKÜLER TIP ABD

2.PROF.DR AYŞEN YARAT MARMARA ÜN.DİŞ HEKİMLİĞİ FAK. BİYOKİMYA ABD

3.PROF. DR. YAMAN TEKANT İSTANBUL TIP FAK. CERRAHİ BİLİMLER ABD

4.DOÇ.DR. İLHAN YAYLIM ERALTAN İ.Ü. DETAE MOLEKÜLER TIP ABD

5.DOÇ.DR. BEDİA AĞAÇHAN İ.Ü. DETAE MOLEKÜLER TIP ABD

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

SİBEL BULGURCUOĞLU KURAN

(İmza)



İTHAF

Başta değerli hocam olmak üzere, bilgiye değer veren ve bilim için çalışan tüm insanlığa ithaf ediyorum.....

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince deneysel çalışmalarımı yapabilmem için gerekli olan tüm laboratuvar olanaklarını sağlayan ve eğitimimin her aşamasında karşılıksız ve sınırsız desteğini gördüğüm, eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE) Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgay İsbir'e,

Tez çalışmam süresince yardımlarından ve desteklerinden ötürü tüm Moleküler Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan annem, babam, kardeşlerim ve eşime sonsuz teşekkürler ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-671/30062005

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	62
KAYNAKLAR	70
HAM VERİLER.....	79
FORMLAR.....	161
ETİK KURUL KARARI.....	162
ÖZGEÇMİŞ	163

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1: Endometrium kanserinin histopatolojik sınıflandırması

Tablo 2.2: Endometrium kanseri risk faktörleri

Tablo 2.3: Oksijen kaynaklı serbest radikaller

Tablo 2.4: Serbest radikal oluşumuna neden olan kaynaklar

Tablo 3.1: PCR karışımının hazırlanması

Tablo 3.2: C1183T (Ala-9Val) bölgesi PCR reaksiyonu için termal profil şartları

Tablo 3.3: PdiI enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları

Tablo 3.4: -463G/A bölgesi PCR reaksiyonu için termal profil şartları

Tablo 3.5: AciI enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları

Tablo 3.6: C609T bölgesi PCR reaksiyonu için termal profil şartları

Tablo 3.7: HinfI enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları

Tablo 4.1: Çalışma Gruplarına Ait Bilgiler

Tablo 4.2: Çalışma Gruplarına Ait MnSOD Genotip Frekansları

Tablo 4.3: Çalışma Gruplarına Ait NQO1 Genotip Frekansları

Tablo 4.4: Çalışma Gruplarına Ait MPO Genotip Frekansları

Tablo 4.5: Hasta grubunda MnSOD genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelenmesi

Tablo 4.6: Hasta grubunda NQO1 genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelenmesi

Tablo 4.7: Hasta grubunda MPO genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelenmesi

Tablo 4.8: Evreye Göre Genotip Frekanslarının Dağılımı

Tablo 4.9: Grade'e Göre Genotip Frekanslarının Dağılımı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: A-Basit endometrial hiperplazi ve B- Kompleks atipik endometrial hiperplazi

Şekil 2.2: Mangan süperoksid dismutaz dimerleri

Şekil 2.3: Myeloperoksidazın dimer yapısı

Şekil 2.4: NQO1'in X ışını yapısının şerit diyagramı

Şekil 3.1: C1183T (Ala-9Val) bölgesinin PCR ürünü ve PdiI enzim kesimi sonrası verdiği bantların şematik görüntüsü

Şekil 3.2: -463G/A bölgesinin PCR ürünü ve AciI enzim kesimi sonrası verdiği bantların şematik görüntüsü

Şekil 3.3: C609T bölgesinin PCR ürünü ve HinfI enzim kesimi sonrası verdiği bantların şematik görüntüsü

Şekil 4.1: MnSOD V ve A alleleri taşıma frekansları

Şekil 4.2: MnSOD polimorfizminin %2'lik agaroz jelde gösterilmesi

Şekil 4.3: NQO1 C ve T alleleri taşıma frekansları

Şekil 4.4: NQO1 polimorfizminin %2'lik agaroz jelde gösterilmesi

Şekil 4.5: MPO A ve G alleleri taşıma frekansları

Şekil 4.6: MPO polimorfizminin %2'lik agaroz jelde gösterilmesi

Şekil 4.7: Hasta grubunda MnSOD genotiplerine göre SOD düzeyleri

Şekil 4.8: Kontrol grubunda MnSOD genotiplerine göre SOD düzeyleri

Şekil 4.9: Hasta grubunda MPO genotiplerine göre MPO düzeyleri

Şekil 4.10: Kontrol grubunda MPO genotiplerine göre MPO düzeyleri

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MnSOD : Mangan süperoksit dismutaz

CuSOD: Bakır süperoksit dismutaz

Cu-Zn SOD: Bakır çinko süperoksit dismutaz

Fe-SOD : Demir süperoksit dismutaz

MPO: Myeloperoksidaz

NQO1, QR1: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat kinon oksido redüktaz, NADP(H) kinon oksido redüktaz

GST : Glutasyon-S-transferaz

HOCl: Hipokloröz

DNA: Deoksi ribonükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

WHO: World Health Organisation

ISGP: International Society of Gynecological Pathology

NAD⁺ : Nikotinamid adenin dinükleotid

FAD⁺ : Flavin adenin dinükleotid

Fe⁻³ : Ferri demir

Fe⁻² : Ferro demir

ROS : Reaktif oksijen ürünleri

³O₂ : Triplet oksijen

¹O₂ : Singlet oksijen

ROO[·] : Peroksiradikal

-O₂H : Hidroksiperoksit radikali

[·]O⁻² : Süperoksit

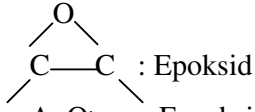
OH[·] : Hidroksi radikali

H₂O₂ : Hidrojen peroksit

RO[·] : Alkosi radikali

ROOH : Hidroksi peroksit

ROOR : Peroksit



A. O[·] : Fenoksi radikali

LOO[·] : Lipid peroksit radikali

LOOH : Lipid hidroperoksitlerine

-SH : Sülfidril grubu

MDA : Malondialdehit

Ca⁺² : Kalsiyum

Biol-M : Biyolojik moleküllere

GSH-Px : Glutasyon peroksidaz

GSH-Rx : Glutasyon redüktaz

GSH-Tx : Glutasyon transferaz

Se : Selenyum

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

GSH : Glutasyon

GSSG : Yüseltenmiş glutatyon

PUFA : Çoklu doymamış yağ asitlerini

NO : Nitrik asit

r-SOD : Rekombinant antioksidan enzimler

MTS : Aminoterminal targeting sequence

EDTA : Etilendiamin tetraasetikasit

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RFLP: Restriksiyon parçaları uzunluk polimorfizmi

ELİSA : Enzyme-linked immunosorbent assay

TBA : Tiyobarbitürik asit

TCA : Trikloroasetik asit

ddH₂O : Bidistile su

WBL : Lökosit Parçalama Tamponu

SDS : Sodyum Dodesil Sülfat

dNTP : Deoxyribonucleotide triphosphate

TBE : Tris Buffer EDTA

H_2SO_4 : Sülfirik asit

MgCl_2 : Magnezyum klorür

I.N.T : 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride

ÖZET

Bulgurcuoğlu Kuran S. (2008). Endometrium kanserinde MnSOD, MPO ve NQO gen polimorfizmi ve düzeyleri ile lipid peroksidasyon ürünlerinin tayini. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp AD. Doktora Tezi. İstanbul

Reaktif oksidan ürünleri, oksidatif strese neden olarak hücrede DNA dahil olmak üzere bir çok biyolojik molekülün yapısını ve işlevini bozabilmektedir. Bu duruma bağlı olarak, inflamasyon süreçleri etkin hale gelmekte ve kanser başta olmak üzere, birçok hastalığın oluşumu izlenmektedir. Oksidatif hasar ve inflamasyonun kanser etyolojisine etkisi daha çok oksidasyon ürünlerinin metabolizmasında aktif olan genlerdeki değişikliklerle ilişkilidir. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çeviren reaksiyonu katalizleyen bir metalloenzimdir. Süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Hipokloröz asit fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynar. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem taşır. Özellikle nötrofiller ve monositler içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla $O_2^{\cdot-}$ 'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'e dönüştürür. NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz ise, kinon, hidrokinon gibi substratların iki elektronlu indirgenmesini katalizler ve semikinon oluşmasını engeller. Özellikle over kanserli hastalarda bu enzim genine ait değişiklikler saptanmıştır.

Çalışmamızda endometrium kanserli bireylerde serbest radikal metabolizmasında rol oynayan antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz, myeloperoksidaz ve NAD(P)H kinon oksidoredüktaz polimorfizm ve enzim düzeylerindeki değişiklikleri inceleyerek, bu enzimlerin endometrium kanserindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler : Mangan süperoksit dismutaz, Myeloperoksidaz, NADP(H) kinon oksido redüktaz, lipid peroksidasyon, endometrium kanseri

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-671/30062005

ABSTRACT

Bulgurcuoğlu Kuran S. (2008). Gene polymorphisms and serum levels of MnSOD, MPO and NQO and lipid peroxidation in endometrial cancer. İstanbul University, Institute of Health Science, Molecular Medicine. İstanbul.

Reactive oxygen species (ROS) have been shown to be responsible for inducing DNA damage leading to mutagenesis, carcinogenesis and cell death if the capacity of the protective antioxidant system is impaired. Antioxidants are potent scavengers of free radicals and of particular importance in protection against human diseases associated with free radical damage to cellular DNA, lipids and proteins. Manganese superoxide dismutase (MnSOD), a mitochondrial enzyme that quenches free radicals and protects against the deleterious effects of oxidative stress by converting superoxide radicals to H₂O₂. Myeloperoxidase (MPO) is found in neutrophils and monocytes and catalyzes a reaction that produces hypochlorous acid, which, although toxic to bacteria, is also a long-lived oxidant and can lead to activation of some procarcinogens and damage to DNA. NADPH quinone oxidoreductase (NQO1) is a detoxification enzyme that plays a critical role in protecting cells against chemically induced oxidative stress, cytotoxicity, mutagenicity, and carcinogenicity. This protects cells from the effects of reactive oxygen species generated by redox cycling between quinones and semiquinones and from the effects of semiquinones binding to DNA. Endometrial carcinoma is the primary cancer type appeared in female genital system. The enhanced cell lipid peroxidation and impaired antioxidant enzyme activities observed in endometrial cancer patients indicate the potential for oxidative injury to cells and cell membranes in endometrial cancer patients.

The aim of this study is to investigate the possible association between serum levels of SOD2, MPO, and NQO1 enzymes and their gene polymorphisms in the endometrial cancer.

Key Words: manganese superoxide dismutase, myeloperoxidase, NAD(P)H: quinone oxidoreductase, lipid peroxidation, endometrial carcinoma

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University.

Project No. T-671/30062005

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Reaktif oksidan ürünleri, oksidatif strese neden olarak hücrede DNA dahil olmak üzere bir çok biyolojik molekülün yapısını ve işlevini bozabilmektedir. Bu duruma bağlı olarak, inflamasyon süreçleri etkin hale gelmekte ve kanser başta olmak üzere, birçok hastalığın oluşumu izlenmektedir. Oksidatif hasar ve inflamasyonun kanser etyolojisine etkisi daha çok oksidasyon ürünlerinin metabolizmasında aktif olan genlerdeki değişikliklerle ilişkili olduğu çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.

Normal fizyolojik koşullarda, hücreler genleri ve biyolojik olarak aktif molekülleri oluşan serbest radikal ürünleri ve peroksitlerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunmaktadır. Bu sistemler enzimatik antioksidanlar (süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx), myeloperoksidaz (MPO), NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1), glutatyon-S-transferaz (GST) vs.) ve enzimatik olmayan antioksidanlar (vitamin C, vitamin E, vitamin A, flavinoidler vs.) şeklindedir. Birçok kanser tipinde olduğu gibi jinekolojik kanserlerin çoğunda da antioksidan enzimlerin işlevlerinde yetersizlik ya da bozukluk saptanabilmektedir (1).

Antioksidan enzimlerin başında gelen süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çeviren reaksiyonu katalizleyen bir metalloenzimdir. Bu enzimin katalizlediği reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak bilinmektedir. Çünkü, süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki O_2^- düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Enzime ait iki gen bulunmaktadır; SOD1 geni ile kodlanan ve bakır içeren bakır süperoksit dismutaz (CuSOD) diğeri ise, SOD2 geni tarafından kodlanan mangan içeren mangan süperoksid dismutaz (MnSOD) enzimidir. Enzimin her iki şeklinin endometrium, fallop tüpleri, ovaryum gibi kadın üreme sisteminde mevcut olduğu bilinmektedir (2,3). İnflamatör sitokinler gibi değişik faktörler ekspresyonu arttırabilmektedir (4).

Hipokloröz asit fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Aktive olan nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller O_2^- üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem taşımaktadır.

Özellikle nötrofiller ve monositler içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla $O_2^{\cdot-}$ 'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipokloröz (HOCl)'e dönüştürür. Hipokloröz asit uzun etkili bir oksidan özelliğe sahip olduğundan bazı prokanserojen faktörlerin aktivasyonuna ve DNA'da hasara yola açmaktadır (5, 6). Yapılan çalışmalarda over kanseri ve diğer jinekolojik kanserlerde hem tümör dokusu hem de plazmada myeloperoksidaz seviyeleri yüksek bulunmuştur (1).

Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat kinon oksido redüktaz bilinen adı ile NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz ise, kinon, hidrokinon gibi substratların iki elektronlu indirgenmesini katalizlemekte ve semikinon oluşmasını engellemektedir. Bu enzim kinon ve semikinon arasındaki redoks döngüsü sonucu oluşan reaktif oksijenin etkilerine karşı hücreyi korumak ve semikinonların DNA'ya bağlanmasına engel olduğu gösterilmiştir. Özellikle over kanserli hastalarda bu enzim genine ait değişiklikler saptanmıştır (7).

Serbest radikal düzeyi hücrenin antioksidan kapasitesini aştığında, membran lipidlerinde peroksidasyona ve yapının bozulmasına neden olmaktadır. Daha sonra bu reaktif moleküllerin DNA'ya bağlanarak hasara ve mutasyonlara, bunu takiben kansere yol açtığıda bilinmektedir (8). Dokularda ciddi hasara neden olan lipid peroksidasyonundaki artış lipid peroksit yıkım ürünlerinden olan malondialdehit düzeyleriyle tayin edilebilmektedir (9).

Günümüzde kadın genital sisteminde en sık görülen kanserlerin başında, endometrium kanseri gelmektedir. Endometrium kanseri gelişiminde yaşlanma, obezite, hipertansiyon, diyabet, estrojenler birçok risk faktörü sorumlu tutulmaktadır. Hormonlar dışındaki faktörlerin olduğu hastalarda endometriumda rölatif bir hipoksi yaratabileceği düşünülmüştür. Hipoksi, endometrial kansere yatkınlık oluşturan birçok hastalığın ortak patofizyolojik özelliğidir (10). Farklı mekanizmalar sonucu oluşan serbest radikaller hipoksi ile birlikte inflamasyon süreçlerini aktifleştirerek hücresel mikro-makro çevreyi bozarak DNA'nın hasara uğramasına ve değişik genlerin aktivitelerinde değişikliklere neden olabilmektedirler.

Çalışmamızda endometrium kanserli bireylerde serbest radikal metabolizmasında rol oynayan antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz, myeloperoksidaz ve NAD(P)H kinon oksidoredüktaz polimorfizm ve enzim düzeylerindeki değişiklikleri inceleyerek, bu enzimlerin endometrium kanserindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrium kanseri, uterus kanserlerinin en yaygınlarının başında gelir. Uterusun diğer kanserleri leiomyosarkom, karsinosarkom ve endometrial stromal sarkomlardır. Endometrium kanseri özellikle yaşlı, postmenopozal kadınların hastalığıdır. Tanı koyulan endometrial kanserli kadınların ortalama yaşları 61'dir (11). Vakaların %5'ten azı 40 yaşından genç hastalar ve %90'ı ise 50 yaşından fazla kadınlardır (12).

2.1.a. Histoloji ve Sınıflandırma

WHO (World Health Organisation) ve ISGP'ye (International Society of Gynecological Pathology) göre endometrium kanseri histopatolojik tipleri arasında endometrioid adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, papiller seröz adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, undiferansiye karsinom ve karışık mikst karsinom yer almaktadır. Tablo 2.1'de endometrium kanserinin histopatolojik olarak sınıflandırılması gösterilmiştir. En sık görülen endometrium kanseri alt tipi endometrioid adenokarsinomdur; sonrasında adenoakantom yer alır. Derin myometrial invazyon ve derece (grade) III diferansiasyon, en sık olarak şeffaf hücreli ve adenoskuamöz karsinomda görülür. Abeler ve arkadaşlarına göre en iyi 5 yıllık sağkalım %91.2 ile adenoakantomda, sonrasında %74.1 ile endometrioid tiptedir; en kötü 5 yıllık sağkalım ise %27 ile seröz papiller karsinomda izlenmiştir; skuamöz hücreli karsinom saptanan 3 hasta ise aynı yıl içinde kaybedilmiştir. Nulliparite (hiç çocuk doğurmamış olma) ile en sık birlikte olan ise papiller alt tiptir. Adenoskuamöz karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve papiller tiplerde 5 yıllık sağ kalımın azaldığı görülür. Behbahkt ve arkadaşları ise sadece evre III ve IV hastaları değerlendirdiklerinde %67.9 endometrioid, %13.1 adenoskuamöz, %1.5 adenoakantom, %0.7 şeffaf hücreli, %16.8 oranında da papiller seröz karsinom görmüşlerdir (13, 14, 15).

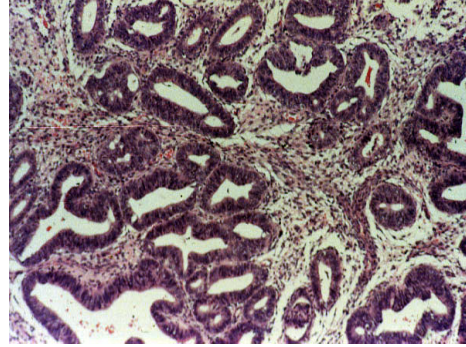
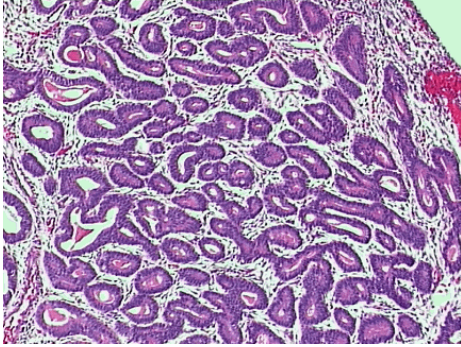
Tablo 2.1: Endometrium kanserinin histopatolojik sınıflandırması

Histolojik tip	Yüzdesi (%)
75-80	
Endometrioid adenokarsinom	
Silialı adenokarsinom	
Sekretuar adenokarsinom	
Papiller veya villoglandüler adenokarsinom	
Skumöz diferansiasyonu olan adenokarsinom	
Adenoakantom	
Adenoskaumöz karsinom	
Uterin papiller seröz karsinom	<10
Musinöz karsinom	1
Şeffaf (berrak) hücreli karsinom	4
Skumöz hücreli karsinom	<1
Mikst	10
Undiferansiye karsinom	-

Endometrioid adenokarsinomlarda, skuamöz metaplazi (adenoakantom) alanları ya da skuamöz karsinom (adenoskuamöz karsinom) alanları olabilir. Bu durumlarda tercih edilen histolojik tanı benign ya da malign skuamöz farklılaşmalı endometrial adenokarsinomdur. Skumöz farklılaşmalı endometrioid endometrial adenokarsinom olgularında prognoz, bir malign skuamöz bileşenin varlığından ziyade glandular bileşenin derecesi (grade) ile birliktedir. Bununla birlikte, bir malign skuamöz bileşen, genellikle bir grade 3 endometrioid adenokarsinom ile birliktedir; bu ileri bir kanserin safhası ve kötü seyir ile birliktedir. Endometriumun saf skuamöz hücre karsinomları çok nadirdir. Diğer histolojik tipler, papiller seröz ve berrak hücre karsinomlarıdır, ki bunlarda endometrioid karsinomlardan daha agresif yapıdadırlar ve %5- %10 oranında gözlenirler. Uterin papiller seröz karsinomlarda, papiller yapılı endometrioid karsinomlardan ayrılabilir olmalıdır.

İkincisi ki bu aynı zamanda bir villoglandular adenokarsinom olarakta bilinmektedir, bu tip bir iyi farklılaşmış endometrioid adenokarsinomdur. Genellikle villoglandular endometrial adenokarsinom iyi bir seyir ile birlikte, ve uterin papiller seröz karsinomlar ise aynı şekilde değildir.

Östrojenler, endometrial epitel ve stroma hücrelerinin mitotik aktivitelerini indüklemektedir. Östrojenik etki altındaki endometrium proliferer olur ve glandular epitel gerçek olmayan şekilde katmanlaşır (pseudostriated). Progesteron tarafından karşılanmamış sürekli östrojen stimülasyonu endometrial hiperplaziye yol açar. Glandların yapısal kompleksliğine bağlı olarak, hiperplazi basit ya da kompleks olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1). Hiperplazi, tipik olmayan (atipik) sitoloji varlığında ya da yokluğuna bağlı olarak gelişen bir ileri tabakalanma, katmanlaşmadır. Bu nedenle endometrial hiperplazi, atipili ya da atipisiz basit hiperplazi ve atipili ya da atipisiz kompleks hiperplazi olarak sınıflandırılmaktadır.



Şekil 2.1:A-Basit endometrial hiperplazi B- Kompleks atipik endometrial hiperplazi

Endometrial hiperplaziler oldukça önem taşımaktadır. Çünkü tedavi edilmemiş endometrial hiperplazili hastalar adenokarsinomaya doğru ilerleyebilmektedir. Bu durum atipisiz basit hiperplazili hastaların %1'inde oluşurken, atipisiz kompleks hiperplazilerin %3'ünde, atipili basit hiperplazililerin %8'inde, atipili kompleks hiperplazililerin %29'unda görüldüğü bildirilmiştir (16, 17). Endometrial karsinom sıklıkla endometrial hiperplazi ile birlikte gözlenmektedir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda tipik olmayan kompleks yada basit endometrial hiperplazi gözlenen bireylerde endometrial örneklemeden birkaç hafta sonraki histerektomi örneklerinde %20-%50 oranında endometrial adenokarsinom gözlenmiştir (18).

Aynı zamanda endometrium kanseri, klinik açıdan tip I ve tip II şeklinde de sınıflandırılmaktadır. Tip I östrojenle indüklenir, iyi farklılaşmıştır (diferansiye), yüzeysel invazif tümörlerdir. Sıklıkla endometrial hiperplazi ile birlikte, progestinlerle tedaviye cevap vermektedir ve iyi seyir göstermektedir. Tip II endometrium kanseri ise, endometriumun karşılanmamış östrojen stimülasyonu ile birlikte olmayabilir. Tip I'e göre daha yaşlılarda gözlenmektedir. Bunlar az farklılaşmış tümörlerle (grade 3 gibi) ya da agresif histolojik tiplerle (papiller seröz, berrak hücre gibi) karakterizedir ki bunlar daha ilerleyerek myometriuma da yayılmaktadırlar. Tip II endometrium kanseri tip I'den daha zayıf bir hasta seyri göstermektedir.

2.1.b. Risk Faktörleri

Endometrial kanserin %75'inden fazlası tip I'dir. Endometrial adenokarsinomun tanımlanan risk faktörlerin çoğu, karşılanmamış östrojenin fazlalığı ile birlikte. Hastalığa ait risk faktörleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.2) (19).

Tablo 2.2: Endometrium kanseri risk faktörleri

Artıran faktörler	Azaltan faktörler
Erken yaşta menarş	Kombine oral kontraseptifler
Geç menopoz yaşı	Sigara kullanımı
Nulliparite	Yağdan fakir diyet
Polikistik over sendromu	Egzersiz
Hormon replasman tedavisi	Artmış parite
Tamoksifen	Diyette yüksek protein, fiber ve sebze alımı
Obezite	Vitamin C, folat, karoten alımı
Hipertansiyon	
Diyabet	
Yüksek sosyoekonomik düzey	
Artrit	
İnfertilite	
Radyoterapi	

İdeal vücut ağırlığının 13-22 kg üstündeki obezlerde, endometrial adenokarsinoma riski göreceli olarak üç kat artmıştır (20); artmış göreceli risk aşırı şişman 23 kg fazlalığı olan kadınlarda ise 10 kat artmıştır. Şişman bireylerde, fibroblastlar tarafından androstenodionun östrona periferik dönüşümünün olması, artmış risk bakımından önemlidir. Nulliparitede, endometrial adenokarsinom gelişimi göreceli olarak iki kat artmış risk ile birlikte. Bunun nedeni büyük olasılıkla, progesteronun yokluğu ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Bu durum daha çok endometriumda karşılanmamış östrojen stimülasyonu sonucu gelişen anovulasyonun (ovulasyonun olmaması) olduğu sekonder infertil kadınlarda gözlenmektedir (21).

Diyetle birlikte yeme içme alışkanlığının da endometrium kanser gelişiminde yeri olduğu düşünülmektedir. Mono-unsatüre yağ ve kalsiyum alımının riski azalttığı, sebzeler içinde bakliyatın ayrı bir yeri olduğu ve endometrium kanser riskini artırabildiği; diğer sebzelerin ise koruyucu özellik gösterdiği görüşü gün geçtikçe taraftar toplamaktadır (22). Bununla birlikte bazı çalışmalarda da yüksek protein ve enerji alımı, fiberden zengin besinlerin alımı, sebze tüketimi, vitamin-folat-karotenden zengin besinlerin alımı, taze meyve tüketimi, tahıl tüketiminin endometrium kanser riskini azaltabileceği bildirilmiştir (23). Alkol kullanımı ile endometrium kanseri arasında ise bir ilişki bulunamamıştır (24).

Endometrial adenokarsinom gelişimi ile birlikte olan diğer durumlar; hipertansiyon (göreceli olarak riski 1,5 kat artırır), diabetes mellitus (göreceli olarak riski 1,8 kat artırır), karşılanmamış östrojen replasman tedavisi kullanımı (göreceli olarak riski 4 kat artırır) ve kompleks atipik endometrial hiperplazi varlığı (göreceli olarak riski 29 kat artırır) (25). Endometrial adenokarsinom östrojen üretiminin olduğu (granüloza-teka hücre tümörleri v.s.) over tümörlü kadınların %5-%15'inde de rastlanmaktadır. Ovarian adenokarsinomlu kadınların %10'unda eş zamanlı olarak endometrial adenokarsinom gözlenmiştir. Bu durumda tümörün histolojik tipi bu vakaların %50'sinden fazlasında endometrioid yapıdadır (26, 27).

Aynı zamanda tamoksifen kullanımı endometrial adenokarsinom ve karsinosarkom gelişim riskini arttırmaktadır. Kuzey Amerika'daki meme kanseri klinik denemelerinde, 20 mg/d tamoksifen kullanımı sonucunda endometrial adenokarsinom gelişim riskinin 7,5 kat arttığı gözlenmiştir (20).

Ayrıca endometrial adenokarsinom, hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)'li aile üyeleri arasında da yaygın olarak rastlanmaktadır (17, 28). HNPCC aynı zamanda Lynch sendromu olarakta bilinmektedir. Kromozom 2p (hMSH2) ve kromozom 3p (hMLH1)'deki DNA mismatch tamir genlerindeki mutasyonlar HNPCC vakalarının %90'ında gözlenmektedir. DNA mismatch genlerinin tamirindeki bozukluklar somatik hücrelerde genetik dengesizliklere yol açmaktadır. HNPCC gen taşıyıcıları için endometrial kanser gelişimindeki risk %30 kadar yüksektir. Bu nedenle ailesinde HNPCC hikayesi olan kadınlar için 30'lu yılların başında yıllık endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir (29).

Çalışmaların bir grubunda, “full-term” gebelik ve doğum kontrol hapı kullanımının endometrial kanser için bir dereceye kadar koruyucu etki sağladığı öne sürülmektedir. Göreceli olarak endometrial kanser gelişim riski ile full-term gebelik sayısı arasında ters ilişki mevcuttur (30, 31). Aynı zamanda doğum kontrol hapı kullanımı durumunda endometrial kanser gelişimi yaklaşık olarak %50 oranında azalma eğiliminde olduğu gözlenmiştir (32).

Tip II endometrial kanser için risk faktörleri, tip I için olanlar kadar yoğun olarak çalışılmamıştır. Bununla birlikte uterin papiller seröz ve berrak hücre kanserlerle hastalarda yapılan çalışmalarda, östrojen kullanımı, obezite, diabetes mellitus ya da hipertansiyon ile ilgili herhangi bir ilişki bulunamamıştır (33, 34).

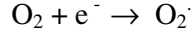
2.2. SERBEST RADİKALLER VE ANTİOKSİDAN SİSTEM

A- SERBEST RADİKALLER

Aerobik hücrelerin metabolizması sonucu oluşan serbest radikaller arasında oksijen ve türevleri önemli yer tutmaktadır. Serbest radikal bir veya birden fazla çiftleşmemiş elektron içeren bağımsız oluşma yeteneğindeki molekül olarak tanımlanmaktadır. Radikallerin çiftleşmemiş elektronları diğer moleküllerle reaksiyona girebilme özelliğine sahiptirler. Eğer radikal birbiri ile buluşursa kovalent bağ teşkil edecek şekilde elektronları

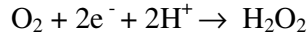
paylaşırlar. Serbest radikaller aynı zamanda non-radikal moleküllere bağlanma özelliğine sahiptirler.

Normal koşullar altında hücrelerdeki serbest radikalın başlıca kaynağı, elektron transport zincirinden kaçan oksijene aktarılması sonucu oluşan süperoksit anyon radikalidir (O_2^-) (35).

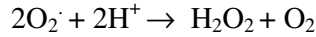


Solunum zincirinde substratlar nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ve flavin adenin dinükleotid (FAD^+) akseptörlerine iki elektron transfer ederek okside olma özelliği kazanırlar. Söz konusu reaksiyonun son kademesinde ise oksijen suya sitokrom c oksidaz etkisi ile indirgenmektedir. Solunum zincirinde ise oksijenin tümü suya kadar indirgenme özelliğine sahiptir. Çok az miktarda süperoksit anyonu ordan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksi radikallerine dönüşme özelliğini kazanır.

Süperoksit radikali, indirgenmiş demir ve bakır gibi geçiş elementlerinin otooksidasyonu sonucu açığa çıkmaktadır. Reaksiyon sırasında oluşan hidrojen peroksit oksijenin iki elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelmektedir.

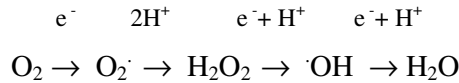


Biyolojik sistemlerde ayrıca iki süperoksit molekülü reaksiyona girerek hidrojen peroksit ve oksijen oluşturabilmektedir.



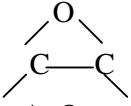
Hidrojen peroksit serbest radikal biyokimyasında önemli bir bileşiktir. Çünkü bu bileşik özellikle geçiş metal iyonlarının varlığında çok kolay bir şekilde parçalanarak, en aktif radikal olan hidroksi radikaline dönüşebilmektedir. Hidroksi radikalının biyolojik sistemlerde oluşumuna en güzel örnek Fe^{+2} iyonlarının katalizlediği Fenton reaksiyonudur (36).

Aerobik metabolizmalı memelilerde serbest radikaller başlıca moleküller oksijenden üretilmektedir. Yapısal olarak çok önemli bir molekül olan oksijen hücre içerisinde bir dizi reaksiyon sonucunda suya dönüşmektedir. Bu reaksiyonlar sonucu hücre kendisi için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Bu reaksiyonlar sonucu % 1-3 kadar oksijen suya dönüşerek ve süperoksit anyonu ve hidroksi radikali oluşmaktadır.



Oksijen türevi radikallerin biyolojik sistemlerde etkileri çok önemlidir. Tablo (2.3) oksijen türevi radikallere örnek verilmiştir (36).

Tablo 2.3: Oksijen Kaynaklı Serbest Radikaller

Formül	İsim	Kaynak
Triplet oksijen	$^3\text{O}_2$	Kararlı atmosferik şekil
Singlet oksijen	$^1\text{O}_2$	$^3\text{O}_2$, peroksidasyon
Peroksiradikal	$\text{ROO}^\cdot$	$\text{R}^\cdot + \text{O}_2$, ROOH
Hidroksiperoksit radikali	$-\text{O}_2\text{H}$	$^\cdot\text{O}_2 + \text{H}^+$
Süperoksit	$^\cdot\text{O}^{-2}$	$\text{O}_2 + \text{e}^-$
Hidroksi radikali	$\text{OH}^\cdot$	H_2O_2 , H_2O
Hidrojen peroksit	H_2O_2	$\text{O}_2^\cdot$, biyojenerasyon
Alkosi radikali	$\text{RO}^\cdot$	ROOH , ROOR
Hidroksi peroksit	ROOH	$\text{ROO}^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$
Peroksit	ROOR	Peroksidasyon
Epoksid		Unsature $\text{ROO}^\cdot$ veya $\text{ROO}^\cdot$.
Fenoksi radikali	$\text{A}^\cdot\text{O}^\cdot$	Fenolik antioksidantlar

Organizmada serbest radikal oluşumuna neden olan doğal ve doğal olmayan kaynaklar tablo (2.4)'de verilmiştir. Bu kaynaklar endojen ve eksojen olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir:

Tablo 2.4: Serbest Radikal Oluşumuna Neden Olan Kaynaklar

Eksojen Kaynaklar	Endojen Kaynaklar
Antibiyotikler	Mitokondrial taşınma
Anestetikler	Mikrozomal sistem
Sigara dumanı	Plazma zarları
İskemi	Fagositoz olayı
Hipoksi	Peroksizomlar
İnflamasyon	Çeşitli sitozolik enzimler
Antineoplastik ajanlar	
Hava kirliliği	
Radyasyon	

Lipid Peroksidasyonu: Hidroksi radikalının bilinen ve en iyi tanımlanan biyolojik hasar mekanizmasıdır. Bu reaksiyon hidroksi radikallerinin hücre zarına yakın bir yerde üretilmesi ve zarın fosfolipid tabakasına atak yapması sonucu gözlenmektedir.

Reaktif oksijen radikalleri hücre zarına etki ederek, lipoproteinlerdeki poliansature yağ asitlerine etkileşime girip lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Reaksiyon poliansature yağ asitlerinden hidrojen ayrılması sonucu gerçekleşir. Bu reaksiyon sonucu yağ asidi zincirinin karbon merkezli yeni bir radikal özellik kazanmasına neden olmaktadır. Böylece oluşan lipid radikali ($L^\cdot$) dayanıksız bir bileşik olup, bir dizi değişikliğe uğramaktadır. Özellikle molekül içi çift bağ aktarımı sonucu dien konjugatları oluşmaktadır. Daha sonra lipid radikalının moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu lipid peroksit radikali ($LOO^\cdot$) meydana gelmektedir. Oluşan bu lipid peroksit radikalleri zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumuna neden olmakta, kendilerinde açığa çıkan hidrojen radikallerini alarak lipid hidroperoksitlerine ($LOOH$) dönüşmektedir. Bu reaksiyonlar sonucu yeni karbon merkezli radikal üretilmiş olur ve bunun sonucu zincir reaksiyonun devam eder. Bir hidroksil radikali yüzlerce yağ asidi zincirini lipid hidroperoksitlere dönüştürebilirler. Böylece reaksiyonun otokatalitik bir şekilde yürütülmesi sağlanmaktadır. Bir zarda lipid hidroperoksitlerinin birikimi, zarın bütünlüğünü bozmakta ve hücrenin kollaps olmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda lipid hidro peroksitleri son derece yüksek sitotoksik etkili maddelere dönüştürürler ki bu dönüşüm lipid peroksidasyonunu sona erdirmektedir (37, 38).

Reaksiyonlar sonucunda oluşan lipid peroksitlerinden malondialdehit (MDA) suda çözünür bir bileşik olup, kanda tayin edilebilme özelliğine sahiptirler.

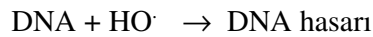
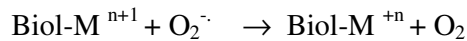
Yaşa bağlı oluşan lipid peroksidasyon ellerde kahverengi lekelere neden olmaktadır. Yaşa bağlı olarak ortaya çıkan nokta lekeler lipofuksin maddesinden kaynaklanmaktadır. Lipofuksin ise lipid ve lipid peroksidasyon ürünlerinin çapraz bir ürünüdür. Lipid peroksidasyon sonucu gözlenen en önemli olaylardan biride zarın Ca^{+2} hücre içine akışını arttırmasıdır. Bu şekilde organel zarlarının iyonlara karşı göstermiş olduğu değerler bozuk olduğundan intraselüler tahribata neden olur. Örneğin mitokondri

matriksinde Ca^{+2} birikimi apoptozisi tetiklemektedir. Çok doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ise aşağıda şematize edilmiştir:

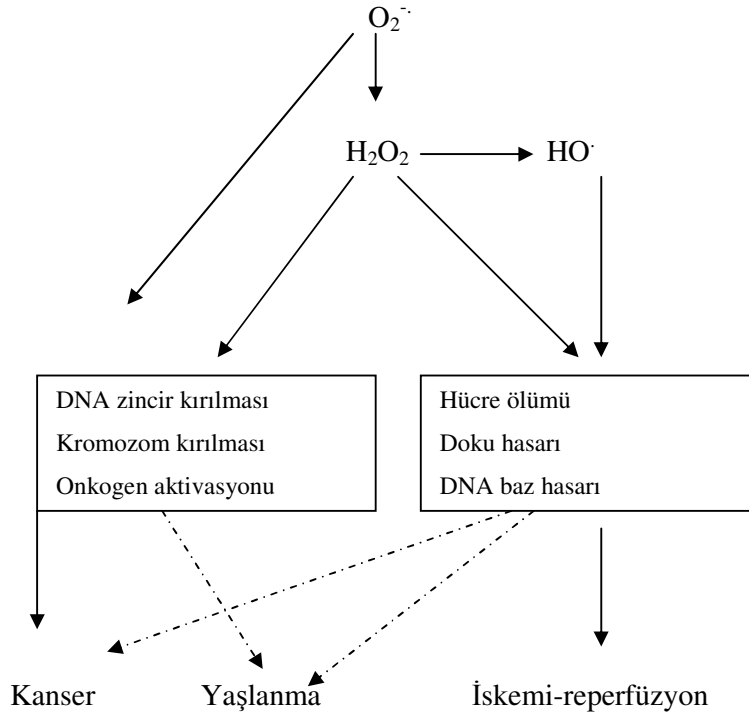
Lipid Peroksidasyonu ve DNA İlişkisi (36,37): Genel olarak prolin, histidin, arjinin, sistein ve metionin hidroksi radikallerinin etkisinde kalarak protein agregasyonuna neden olurlar. İntraselüler proteaz ve sindirim hızının oksijen radikallerinin etkisi sonucu protein harabiyeti gözlenmektedir.

Ancak okijen radikallerinin ençok etkilediği olay mitokondrial ve nükleer DNA'nın harabiyetidir. Harabiyet sonucu mutasyonlar gözlenmesi DNA'ya Ferro (Fe^{+2}) iyonunun non-spesifik bağlanması sonucu oluşan hidroksi radikali tek baza etki ederek DNA kırılmalarına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra mitokondrial DNA'nın oksijen radikalleri tarafından tahrip edilmesinin şüpheli yönleri vardır. Ancak kesin bir nokta mitokondri DNA'sının elektron transport zincirinden kaynaklanan oksijen radikali tarafından etkilendiği görüşü kuvvetlidir. DNA'nın harabiyeti genellikle mutasyonların ortaya çıkması ile gözlenir ki bu mutasyonlar genellikle enerji üretimini etkilemektedir. Enerji metabolizmasının bozulması sonucu kas kasılma hastalıkları ortaya çıkmaktadır. Mitokondride sitokrom b'den kaynaklanan somatik mutasyonlar gözlenmektedir.

In vivo sistemlerde metal iyonları biyolojik moleküllere (Biol-M) bağlanarak DNA moleküllerine etki etmektedirler.



Biyolojik radikallerin biyolojik sistemlerde olan etkisi aşağıdaki şematik olarak gösterilmektedir:



B- ANTİOKSİDAN SİSTEMLER

Serbest radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak amacı ile çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunamadığında hücre hasarına kadar giden pek çok patolojik durum ortaya çıkmaktadır. Antioksidanların ilk belirlenen etkileri membran yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Antioksidanlar lipidlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler, ve karbonhidrat gibi diğer molekülleride korur. Böylece antioksidanlar hedef moleküllerdeki oksidan hasarı engelleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmakta ve etkileri farklı şekilde olmaktadır. Yapılarına göre

ENZİMATİK; Süperoksit dismutaz, Katalaz, Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon redüktaz (GSH-Rx), glutasyon transferaz (GSH-Tx)

NONENZİMATİK (KÜÇÜK MOLEKÜLLER); Redükte glutatyon, Tioller, Vitamin C, Vitamin E, β -karoten, ürik asit, glikoz, sistein, bilirubin, ubikinol, flavanoidler, ferritin, transferin, haptogloblin, seruloplazmin, albumin vs diye sınıflanırlar.

Kaynaklarına göre (endojen, eksojen), çözünürlüklerine göre (suda, yağda), yerleşimlerine göre (hücre içi, dışı) diye sınıflanabilirler.

Antioksidan etki çeşitleri;

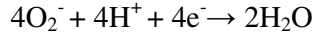
- 1) Reaktif oksijen türlerinin enzimsel reaksiyonlar aracılığı ile veya doğrudan temizlenmesi
- 2) Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun baskılama yolu ile engellenmesi
- 3) Metal iyonlarının bağlanması ve böylece radikal oluşum reaksiyonlarının engellenmesi
- 4) Hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya temizlenmesi

şeklinde dört başlık altında toplanmaktadır.

ANTIOKSİDAN ENZİMLER:

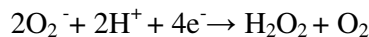
Antioksidan enzimler reaktif oksijen ürünlerinin uzaklaştırılmasında hayati önem taşımaktadırlar. Pekçok antioksidan enzim oksidatif stres sonucu oluşan zararlı bileşiklerin uzaklaştırılmasında görev yapmaktadır. Bunlar önemli olanlarından bir kaç tanesi aşağıda sıralanmıştır (39,40):

1) Sitokrom Oksidaz: Mitokondrilerde solunum zincirinin en son basamağında yer alan ve bakır (Cu) içeren bir enzimdir. Solunum zincirindeki görevini sürdürürken süper oksit radikalının suya dönüşünü de sağlar.



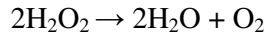
Ancak süperoksit radikallerinin oluşumu çoğu kez enzimin kapasitesini aşar ve diğer enzimlerin devreye girmesi ile süperoksit radikalının zararlı etkileri engellenir.

2) Süperoksit Dismutaz (SOD): Bu enzim aşağıdaki reaksiyonu katalizleyerek süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar.

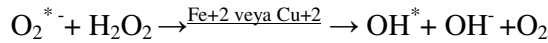


Süperoksid dismutazın insanlarda iki izo enzimi vardır. Bunlar sitozolde bulunan bakır ve çinko içeren Cu-Zn SOD ile mitokondrilerde bulunan tetramerik yapıdaki mangan içeren Mn-SOD'enzimidir. Subsellüler dağılım hücre tipine ve organa göre farklılık gösterebilir. Oksijen tüketimi yüksek olan dokularda SOD aktivitesinin fazla olduğu, ekstrasellüler sıvılarda ise aktivitenin düşük olduğu bildirilmektedir. Genel olarak SOD enzim sistemi antagonistik olmaktan çok, organizmayı serbest radikal hasarına karşı koruyucu bir sistemdir. Organizmada oksidan stresin arttığı bazı klinik durumlarda bu enzim sistemi aktivitesini arttırarak koruyucu etkinliğini sürdürmeye çalışır. Özellikle diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalma olduğu klinik durumlarda SOD aktivitesinin arttığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.

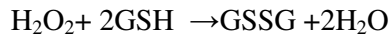
3) Katalaz: Bu enzim hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizler.



Enzim peroksizomlarda yerleşmiştir. Peroksizomlar güçlü hidrojen peroksit kaynağıdır. Bu yapılar D-aminoasit oksidaz, ürat oksidaz, L-alfa hidroksi asit oksidazdan çok zengin olup bu enzimler hidrojen peroksit açığa çıkarıcı özelliğe sahiptirler. Hidrojen peroksit çiftlenmemiş elektron içermez ve bu nedenle gerçekte serbest radikal değildir. Ancak demir ve bakır gibi geçiş metalleri varlığında süperoksit radikali ile reaksiyona girer ve hidroksil radikali meydana getirir. Örneğin hücrelerin H_2O_2 ile inkübasyonu DNA hasarı, membran ayrılması ve Ca^{+2} salınımına sebep olur. Bu reaksiyon şu şekildedir;



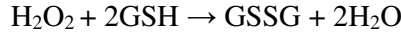
4) Glutasyon peroksidaz: Sitozolde yerleşmiştir (GSG-Px). Tetramer yapısındadır. Yapısında 4 selenyum atomu içerir. Aşağıdaki reaksiyonları katalizleyerek H_2O_2 'in ve organik hidroperoksitlerin (ROOH) indirgenmesini sağlar.



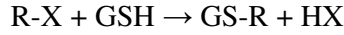
GSH-Px'in iki substratının biri olan peroksitler alkole indirgenirken diğer substrat olan Glutasyon (GSH) yükseltgenir. Oluşan yükseltgenmiş glutasyon (GSSG) glutasyon redüktaz enziminin katalizlediği bir başka reaksiyon ile tekrar indirgenmiş glutatyon dönüşür.



Bu reaksiyon hidrojen peroksitin birikiminin hemoglobinin methemoglobine oksidasyon hızını arttırmak suretiyle eritrositlerin eritrositlerin yaşam süresini kısaltması bakımından önemlidir. Diğer enzim GSH-Px ‘fosfolipid-hidroperoksit glutatyon peroksidaz’ enzimidir. Bu da Se içerir ancak monomerik yapıdadır. Membran yapısındaki fosfolipid hidroperoksitlerini alkollerle indirgeyerek özellikle E vitamininin yetersiz olduğu durumlarda peroksidasyona karşı koruma sağlar.



5) Glutatyon transferaz: Dimerik yapıdadır. Esas olarak sitozolde bulunur. Çok sayıda izoenzimi vardır. Yabancı maddelerin biotransformasyonunda önemli rolleri olan GSH-transferazlar çeşitli endojen ve eksojen bileşiklerin glutatyonla konjugasyonunu katalizler.



Bazı GSH-Tr izoenzimleri selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesini gösterir ve araşidonik asit ile linoleik asit hidroperoksitlerinin metabolizmasını sağlar.



KÜÇÜK MOLEKÜLLER:

Bu grup on iki başlık altında incelenmektedir:

1) Askorbik asit (C vit): İnsanda yapılmayan suda eriyen bir vitamindir. Yeşil sebze meyvelerde bulunur, ince barsaktan emilir ve ısıya dayanıksızdır. Doku ve plazmada askorbat iyonu şeklinde bulunur. Hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici gücü yüksektir. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir. Askorbik asit semidehidroaskorbat radikali üzerinden dehidroaskorbik aside yükseltgenir. Dehidroaskorbatta fizyolojik şartlarda glutatyonla reaksiyona girer ve askorbata indirgenir. Aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit radikali, hidroksil radikali ve singlet oksijen ile reaksiyona girip onları etkisizleştirir. Lipid peroksidasyonunda önlediği için membranları korur. E vitamininin rejenerasyonunda görev alır. Tokoferoksil radikalının alfatokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL’yi oksidasyona karşı korur. Ayrıca antiproteazların oksidan maddelerle inaktive olmasını engeller. Askorbik asit ferri demiri (Fe^{-3}) ferro demire (Fe^{-2}) indirgeyen süperoksit radikali dışındaki

tek hücre içi moleküldür. Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşmeye uygun olan ferro demire dönüştürür ve süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu özelliği C vitaminin prooksidan olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır.

2) Glutasyon: (GSH) Karaciğerde ve birçok dokuda çoktur. Glutamat, sistein ve glisinden sentezlenebilen tripeptiddir. Suda çözülen antioksidan ve indirgeyici bir ajandır. Glutasyonun pek çok metabolik görevi vardır. GSH peroksidaz, GSH redüktaz ve GSH transferaz gibi enzimlerin substratı veya kosubstratıdır. Glutasyon serbest radikallerle ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri okidan hasar karşı korur. Ayrıca protein yapısındaki sülfidril

(-SH) gruplarını indirgenmiş halde tutarak pek çok proteinin ve enzimin inaktivasyonunu engeller. Aminoasitlerin membrandan transportunu sağlar. Hemoglobinin methemoglobine dönüşmesini önler. İndirgenmiş glutasyon çeşitli reaksiyonlarda yükseltgenerek yükseltgenmiş glutatyona (GSSG) dönüşür. GSSG'nin tekrar indirgenmesi NADPH'nin de kullanıldığı bir reaksiyonla olur. Bu şekilde dokularda GSH/GSSG oranı yüksek olarak tutulur (>100:1). Hücre içi GSH düzeyinin azalmasına bağlı olarak potansiyel toksik bileşikler olan ksenobiyotikler, GSH ile reaksiyona girememekte ve kovalent olarak DNA ve RNA moleküllerine veya hücre proteinlerine bağlanarak hücre hasarına yol açmaktadır. Bu nedenle GSH önemli bir savunma mekanizması oluşturmaktadır.

3) Tokoferol-E vitamini: Tokoferol ve tokotrienol türevlerini kapsar. En güçlü antioksidan özelliği olan α tokoferoldür. Yapısında ki fenolik hidroksil grubuna sahip olan aromatik halka aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özelliğini verir. Bitkisel yağlar ve tohumlarda bulunur. Yağda erimiş haldedir ve safra asitlerinin katkısıyla emilir. Dokularda mitokondri ve mikrozoimler gibi membrandan zengin hücre fraksiyonlarında bulunur. Güçlü bir antioksidan olarak membran fosfolipidlerinin yapısında ki çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA) serbest radikallerin etkisinden koruyan ilk savunma hatını oluşturur. Bir α tokoferol molekülü 100 molekül PUFA'nın peroksidasyonunu engeller. E vitamini süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipid peroksitlerini ve diğer radikalleri indirgediği gibi nitrik asit (NO) ile de reaksiyona girebilir. E vitamini ile GSH peroksidaz serbest radikallere karşı birbirini tamamlayıcı etki yaparlar. GSH-Px oluşan peroksitleri ortadan kaldırırken E vitaminleri bunların yapımını engeller. E vitamini selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar. Selenyum hem E vitamini hem de lipidlerin

emilimi için gereklidir. Ayrıca E vitaminin lipoproteinler içinde tutulmasına yardımcı olur. E vitamini ise selenyumun kaybını önler. E vitamini lipid peroksidlerini etkisizleştirerek peroksidasyon zincir reaksiyonunu sonlandırmaktadır. Bu sırada oluşan tokoferoksil radikali stabil bir moleküldür, glukronik asit ile konjuge olur ve safra yolu ile atılır.

4) Karotenoidler ve Retinoidler: Karotenoidler, havuç, domates, narenciyelerde bulunan bitki pigmentidir. A vitaminin metabolik ön maddesi olan β -karoten bu karotenoidlerin en önemlisidir. Retinoidler plazmada lipoproteinler ve retinol bağlayıcı protein aracılığı ile taşınır. B-karoten ve likopen gibi retinoidler LDL yapısında yer alır ve LDL'yi oksidasyona karşı korur. Karotenoidler hücreleri oksidan strese karşı şu şekilde korur;

- a) Flavinler ve porfirinler gibi triplet uyarıcıların zararlı etkilerini baskılama
- b) Singlet oksijeni baskılama
- c) Peroksil radikalının temizlenmesi

Karotenoidlerin antikansorejen özelliği vardır. Bu etki antioksidan özelliğinden bağımsızdır (40, 41).

5) Ubikinonlar: Lipidlerde çözünen ve izoprenoid takı içeren kinon türevleridir. Soya yağı, et, balık, sebzelerde bulunur. İndirgenmiş şekilleri olan ubikinoller, ubikinonlara oranla antioksidan olarak çok daha etkilidirler. En önemlisi ubikinon-10 (Koenzim Q)'dur. Esas görevi olan solunum zincirindeki redoks taşıyıcılığının yanında, oksijen kaynaklı radikaller ve singlet oksijen ile etkinleşerek lipid peroksidasyonunun başlamasını ve biomoleküllerin hasar görmesini engeller.

6) Flavanoidler: Lipidlerde çözünen antioksidanlardır. Bitkilerde ki kırmızı, mavi, sarı renk pigmentlerini oluşturan polifenollerdir. Meyve, çay ve sebzelerde bulunur. Lipid peroksidasyonunu engelleme yolları;

- a) Peroksidasyonu başlatan radikalleri tutarlar
- b) Metal iyonlarını bağlarlar
- c) Radikal oluşturuvcu enzimleri inhibe ederler

Ancak bazı flavanoidlerin metal iyonları ile etkileşerek prooksidan etki yaptığı da saptanmıştır (40, 41).

7) Melatonin: En zararlı radikallerden olan OH radikalini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Melatoninin hidroksil radikali ile reaksiyona girdikten sonra bir indolil katyonuna dönüştüğü ve bu radikalın de süperoksit radikalini tutarak antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Lipofilik özellikle olan melatonin hücrenin bütün organellerine ulaşılabilirdiği gibi kan-beyin bariyerini de kolayca geçer. Bu nedenle çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. Melatoninin çok yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımda bile toksik etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca bazı antioksidanlar gibi prooksidan aktivitesi de yoktur. DNA hasarının melatonin tarafından çok etkili bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Yaşlanma ile birlikte melatonin üretimi azalır. Bu durumun yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı hastalıkların patogeneğinde önemlidir (42).

8) Ürik asit: Ürik asit normal plazma konsantrasyonlarında antioksidan etki gösteren bir moleküldür. Antioksidan etkisi;

a) Demir ve bakır iyonlarını bağlayarak etkisizleştirir

b) Singlet oksijen, hipoklorit, hidroksil, süperoksit ve peroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerini temizler.

Lipid radikalleri üzerine etkisi yoktur. Ayrıca C vitaminini oksidasyona karşı korumaktadır.

9) Albumin: Yapısında bulunan çok sayıdaki sülfidril grubu aracılığı ile bakır iyonlarını bağlar ve lipid peroksidasyonunun başlamasını engellemektedir. Bakır iyonlarının bağlanmasıyla protein yapısında hasar ortaya çıksa da albuminin yarı ömrü çok kısa olduğu için kolaylıkla yenilenebilmektedir. Böylece bakır iyonlarının diğer proteinlerdeki sülfidril gruplarına bağlanması ve bu proteinleri hasara uğratması engellenmiş olur. Albumin kanda serbest yağ asitlerinin ve bilirübinin taşıyıcısıdır. Bilirübinin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve süperoksit ve hidroksil radikallerinin toplayıcısı olduğu bildirilmiştir (39).

10) Diğer antioksidanlar: Sistein, histidin, safra aitleri, bilirübinler, sitokinler, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz gibi radikal kaynağı enzimlerin inhibitörleri, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antienflamatuarlar, rekombinant antioksidan enzimler (r-SOD), GSH-Px aktivitesini arttıran veya benzer etki gösteren moleküller (asetilsistein, Ebselen), serbest radikal toplayıcıları (DMSO, mannitol), demir tutucuları

(desferroksamin), besinlere eklenen koruyucular (BHA, BHT, sodyum benzoat, propil galat).

11) Metal iyonlarının bağlanması yolu ile antioksidan etki: Demir ve bakır iyonları serbest radikal reaksiyonlarına katılarak reaktivitesi az olan radikallerin daha reaktif şekillere dönüşmesini hızlandırırlar. Bu etkilerini ancak serbest halde iken gösterebildikleri, çeşitli moleküllere özellikle de proteinlere bağlı iken radikal reaksiyonlarda yer almadıkları bildirilmiştir. Bu nedenle demir ve bakırın depolanmasında ve taşınmasında görev alan proteinlerin antioksidan savunmaya nemli katkıları vardır. Bakır bağlayıcı bir taşıyıcı bir protein olan seruloplazmin, ferrooksidaz aktivitesi gösterir, ferro demiri (Fe^{+2}) feri demire (Fe^{+3}) yükseltgeyerek serbest radikal oluşumunu baskılamaktadır. Transferrin ve laktoferrin dolaşımdaki serbest demiri bağlayarak antioksidan etki gösterirler. Ferritin dokulardaki demiri bağlar. Desferroksamin gibi demir şelatörleri hücre içine girerek serbest demiri bağlamak sureti ile antioksidan etki gösterirler.

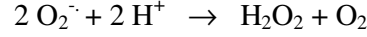
12) Tamir sistemleri: Bazı durumlarda gelişmiş, etkin ve yaygın bu antioksidan sistemler yetersiz kalabilir. Bu durumlarda makromoleküllerde hasarlar oluşmaktadır. Bu hasar gören moleküllerin tamir edilmeleri veya tamir edilemeyenlerin yıkıma uğratılmalarında enzim sistemleri devreye girer. Bu sistemler;

- a) Fosfolipazlar aracılığı ile peroksidasyona uğrayan lipidlerin membrandan uzaklaştırılması
- b) Proteazlar aracılığı ile oksidasyona uğramış proteinlerin yıkımları,
- c) Glikozilaz, endonükleaz ve ligaz gibi enzimler ile DNA üzerindeki hasar görmüş bazların yenilenmeleri (43).

2.3. SÜPEROKSİD DİSMUTAZ ENZİM SİSTEMİ

Süperoksid radikalini de kapsayan reaktif oksijen ürünlerinin hücre hasarına neden oldukları artık çok iyi bilinmektedir. Süperoksid dismutaz enzimi (SOD), süperoksid radikalının temizlenmesinde de görev yapmaktadır. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çeviren reaksiyonu katalizleyen bir metalloenzimdir.

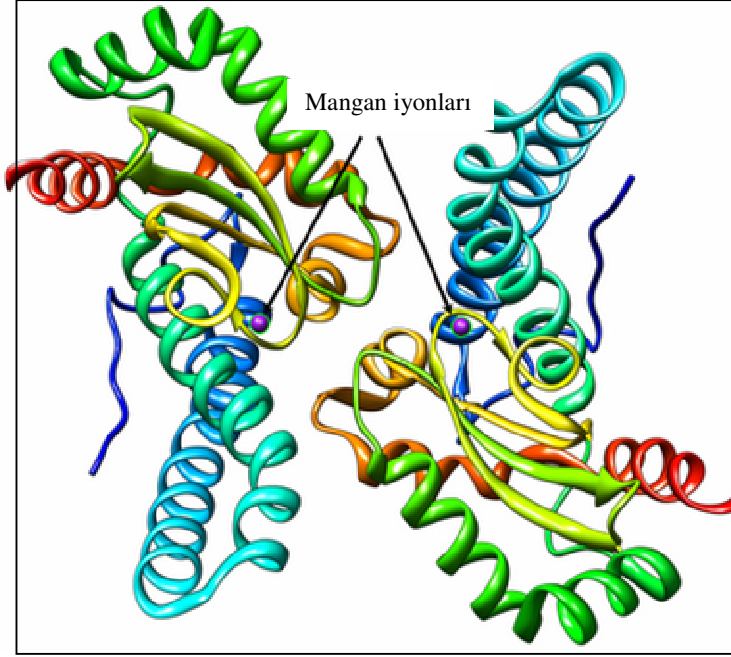
SOD



Bu enzimin katalizlediği reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak bilinmektedir. Çünkü, süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki $\text{O}_2^{\cdot-}$ düzeyleri kontrol altında tutulur. Reaktif oksijen ürünleri (ROS), normal hücrel solunum ve ksenobiyotiklerin metabolizması sırasında oluşmaktadır. Membranlar, mitokondri ve DNA’da kapsayan makromoleküllerde hasara neden olarak, kanser gelişiminde olası ajanlar haline dönüşürler. Hormonal ve reproduktif (üreme) faktörleri ile risk arasında güçlü birliktelik gözlemlendiğinde meme kanseri gibi farklı kanser etiyolojisinde özellikle serbest radikallerin ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ökaryotik hücrelerde iki tip hücrel SOD mevcuttur: bakır-çinko SOD (Cu,Zn-SOD) sitozolde bulunmaktadır Bu enzimlerin aktivitelerinden bakır, stabilitelelerinden çinko sorumludur. Diğeri ise mangan SOD’tur (Mn-SOD) ve mitokondride bulunmaktadır. Ayrıca, bazı bakterilerde Fe-SOD da saptanmıştır. Enzime ait iki gen mevcuttur. SOD1 geni ile kodlanan bakır-çinko süperoksit dismutaz (CuSOD) diğeri ise, SOD2 geni tarafından kodlanan mangan süperoksid dismutaz (MnSOD) enzimidir. Enzimin her iki şeklinin endometrium, fallop tüpleri, ovaryum gibi kadın üreme sisteminde mevcut olduğu bilinmektedir (2,3). İnflamatör sitokinler gibi değişik faktörler ekspresyonu arttırabilmektedir (4).

İnsan hücrelerinde MnSOD mitokondrideki en önemli antioksidan enzimidir (Şekil 2.2). Enzim nükleer kodlanmış bir proteindir bir aminoterminal targeting sequence (MTS) yoluyla mitokondri içine taşınmaktadır. Çünkü hücredeki oksidatif fosforilasyon mitokondrilerde gerçekleşmektedir ve bu organeller endojen ROS oluşumunun en büyük kaynakları olduğu düşünülmektedir. MnSOD süperoksid radikalini temizleyerek mitokondri bütünlüğünün korunmasını sağlamaktadır. MnSOD oksidatif hasar tarafından indüklenmiş ROS’a karşı hücrel korumada kritik role sahiptir (44). Bununla birlikte farklı kanser türlerinde bir tümör supresör (baskılayıcı) fonksiyonunun da olduğu öne sürülmektedir (45).



Şekil 2.2: Mangan süperoksit dismutaz dimerleri (44)

Aynı zamanda MnSOD polimorfik özelliğe sahiptir, insan popülasyonunda varolan en az iki fonksiyonel varyantı mevcuttur (46, 47). Bunlardan biri (Ile58Thr) 58. amino asit kalıntısındaki treonin tarafından izolösünün yerdeğişimine neden olan 339. nükleotid kalıntısındaki C/T yerdeğişimini kapsamaktadır. Bu varyant enzimin tetramerik yüzeyleri arasındaki stabiliteyi etkilemekte ve enzim aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (48). Thr58MnSOD formu insan meme kanseri hücre soylarında tümör supresör kapasitesini azaltmaktadır (49). Bir diğer yaygın olan varyant (Ala-9Val) ise MTS'deki 29. pozisyonda bulunan alaninin (GCT) valine (GTT) yerdeğişimi şeklindedir. Bu durumda intrasellüler trafikte yanlış yönlendirilmeye neden olabilmektedir (47).

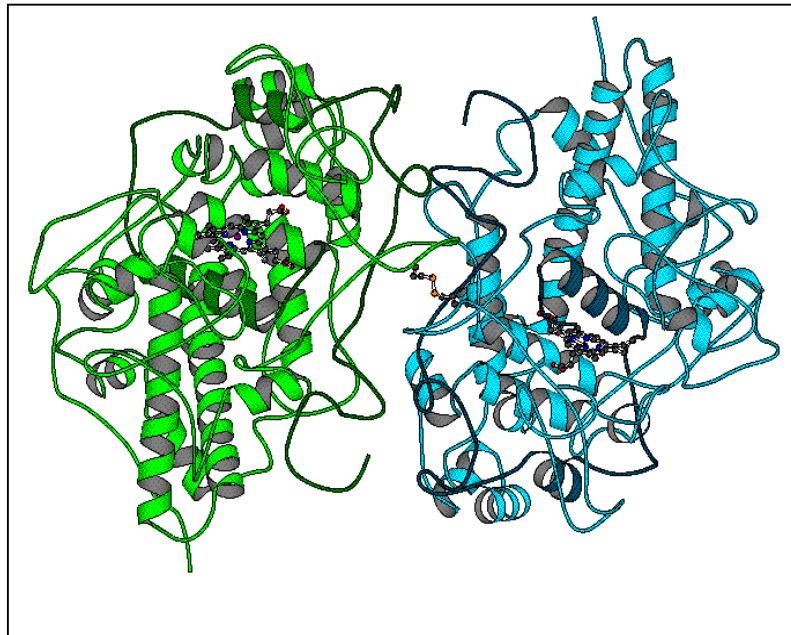
2.4. MYELOPEROKSİDAZ ENZİM SİSTEMİ

Myeloperoksidaz (MPO), polimorf nükleuslu lökositler ve monositlerin azurofilik granüllerine lokalize olmuş lizozomal bir hemoproteindir. MPO nötrofillerdeki proteinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır. MPO faz I proteinidir ve lipofilik karsinogenleri hidrofilik formlara dönüştürerek aktivite göstermektedir (50). MPO polisiklik aromatik hidrokarbonları, aromatik aminleri ve heterosiklik aminleri içeren sigara içimi ile olan

karsinojenleri aktive eder ve karsinojenik serbest radikallerin endojen olarak oluşumunu katalize etmektedir (51).

Myeloperoksidaz aynı zamanda genotoksik hipokloroz asit ve diğer reaktif oksijen ürünlerinin üretimini katalize edilmesiyle nötrofillerde antimikrobiyal bir ajan olarak fonksiyon yapmaktadır (52).

Myeloperoksidaz geni iki alt üniteden (dimer) oluşmuş ve 17q23.1 kromozomu üzerinde lokalize olmuştur (Şekil 2.3). 11 intron ve 12 ekzondan oluşmuştur. MPO geninin promotor bölgesinin – 463 pozisyonunda G/A geçişi yaygın olarak gözlenmektedir. Bu durumda bir Alu hormon-sorumlu elementteki SP1 transkripsiyon bağlanma bölgesinin kaybına neden olmaktadır ve arkasından da MPO mRNA ekspresyonunda azalma gözlenmektedir (53, 54). Aynı zamanda MPO eksikliği ile birlikte üç missense mutasyonu tanımlanmıştır. Bunlar Tyr173Cys (exon 4),102 Met251Thr (exon 6, T4311C),103 ve Arg569Trp (exon 10) (55). Son zamanlarda da MPO geninin promoter bölgesinde -129 pozisyonunda bir diğer G/A geçişi de tanımlanmıştır (56). Çeşitli çalışmalarda bu polimorfizmlerin farklı kanser türlerine yakınlıkta rol oynadığı öne sürülmektedir.



Şekil 2.3: Myeloperoksidazın dimer yapısı (53)

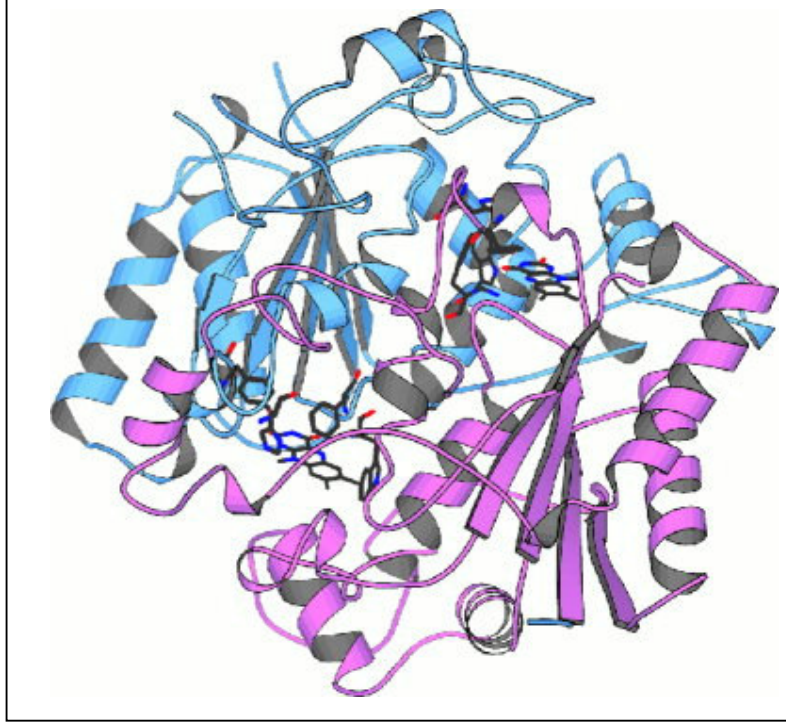
Hipokloröz asit aynı zamanda fagositik hücrelerce bakterilerin öldürülmesinde de önemli rol oynamaktadır. Aktive olan nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller O_2^- üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem taşımaktadır. Özellikle nötrofiller ve monositler içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla O_2^- 'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'e dönüştürür. Hipokloröz asit uzun etkili bir oksidan özelliğe sahip olduğundan bazı prokanserojen faktörlerin aktivasyonuna ve DNA'da hasara yola açmaktadır (5, 6).

Yapılan çalışmalarda over kanseri ve diğer jinekolojik kanserlerde hem tümör dokusu hem de plazmada myeloperoksidaz seviyeleri yüksek bulunmuştur (1).

2.5. NİKOTİNAMİD ADENİN DİNÜKLEOTİT FOSFAT KİNON OKSİDO REDÜKTAZ ENZİM SİSTEMİ

Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat kinon oksido redüktaz (NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz tip 1 (QR1, NQO1)), FAD içeren bir proteindir, kinonların, kinon iminlerin, azo boyaları ve nitro gruplarının, nikotinamid nükleotide-bağlı olarak indirgenmesini katalizlemektedir (57, 58). Enzim kinonların toksik ve neoplastik etkilerine karşı koruyucu etki göstermektedir. Bu etkisini zorunlu olarak iki elektron indirgenmesi ile gerçekleştirir. İlginç olarak, aynı reaksiyon kinonların toksik etkilerine karşı koruma da, mitomisin ve aziridinbenzokinonların gibi aktive edilmiş (aktif) sitotoksik kinon anti kanser ilaçları tarafından tümör hücrelerinin yok edilmesinde de kullanılmaktadır. NQO1 seviyeleri bazı tümörlerde yükselmektedir, bu nedenle enzim kemoterapötik ajanların geliştirilmesi için bir fırsat imkanı da sağlamaktadır (59, 60).

NADPH: kinon oksidoredüktaz tip 1, dimerlerin birbirine temas eden yüzeyinde iki eşdeğer lokasyonda iki aynı katalitik bölgeyi bir homodimerdir (monomer başına 273 kalıntı) (Şekil 2.4). Her bir bağlanma bölgesi, her bir monomerin kalıntısı tarafından oluşturulmaktadır, bir FAD prostetik grup içermektedir, kataliz sırasında nonkovalent bağlanmaktadır.



Şekil 2.4: NQO1'in X ışını yapısının şerit diyagramı. Homodimerin iki domaini arasında aktif bölge de nonkovalent bağlı flavin kofaktör gözükmektedir (61).

NAD(P)H: kinon oksidoredüktaz ise, kinon, hidrokinon gibi substratların iki elektronlu indirgenmesini katalizlerken aynı zamanda semikinon oluşmasını da engellemektedir. Bu enzim kinon ve semikinon arasındaki redoks siklusuyla oluşan reaktif oksijenin etkilerine karşı hücreyi korur. Semikinonların DNA'ya bağlanmasına engel olur.

İnsan NADPH: kinon oksidoredüktaz tip 1 geni, 16q22 kromozomuna lokalize olmuştur. İnsan NQO1 genine ait iki tekli nükleotid polimorfizmi bilinmektedir. Ekzon 6'daki 609CyT polimorfizmi ve Ekzon 4'deki 465CyT polimorfizmidir (61, 62). 609T mutasyonu NQO1 gen ürünüde kodon 187'de Pro/Ser yerdeğişimine neden olmaktadır. Daha sonraki çalışmalarda Ser alleli için homozigot hücre soylarında NQO1 proteinin tam olarak olmamasından dolayı, aktivitesinin olmadığı gösterilmiştir (63). 465T mutasyonu ise NQO1 gen ürünüde kodon 139'da Arg/Trp yerdeğişimine neden olmaktadır (62).

Bununla birlikte, NQO1 aktivitesi, sigara dumanındaki nitrozaminler gibi prokarsinojenleri aktive etmekte ve diğer reaksiyonlardan dolayı hücrel hasara neden olabilen hidrokinonlardan dolayı tamamen koruyucu değildir (64).

NQO1, birçok dokudan ekspresse edilmektedir ve normal overde de çok düşük seviyelerde ekspresse edilmektedir. Sigara dumanı, izotiyosiyanatlar, oksidantlar ve antioksidantlar gibi bileşenleri içeren pek çok maddeler NQO1 indükler. Özellikle over kanserli hastalarda bu enzim genine ait değişiklikler saptanmıştır. Ekzon 6'daki bir polimorfizm, kodon 187, bir C-T (pro-ser) yerdeğişimi, C/T heterozigotlar'daki enzimin aktivitesinde bir azalmaya yol açmaktadır ve T/T homozigotlarında aktive yoktur ve over kanseri riskini arttırabilmektedir (7).

2.6. SERBEST RADİKALLER VE KARSİNOGENEZ

Aktif oksijen ürünleri (ROS), normal hücre solunumu ve ksenobiyotiklerin metabolizması sırasında oluşabilmekte ve mitokondri, zar ve DNA gibi makromoleküllerde hasara neden olabilmektedir. Böylece bu yapılar kanser mekanizmasının gelişiminde olası ajanlar haline gelmektedirler (65).

Kanser, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin birbiriyle etkileşimi ile sonuçlanan multifaktoriyel bir hastalıktır. Bilindiği gibi serbest radikaller, hücre hasarı ve normal hücrelerin malign hücrelere dönüşümünde etkili olmaktadır. Bu yüksek reaktif oksijen ürünleri DNA'ya kovalent olarak bağlandıklarında, genetik materyalde de modifikasyonlara neden olmaktadır. Vücutta ROS ürünleri antioksidant enzimlerle uzaklaştırılmaktadır. Antioksidan enzimlerin koruyucu kapasitelerinin bozulduğu durumlarda reaktif oksijen ürünleri (ROS), mutageneze yol açan DNA hasarının indüklenmesi, karsinogenez ve hücre ölümünden sorumlu tutulmaktadır (66). Reaktif oksijen ürünlerinin özellikle çok aşamalı olan karsinogenez sürecinin başlangıcı ve ilerleyişinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oksidatif hasarın, birçok insana ait kanserler türünde ve hayvan kanser modellerindeki karsinogenez sürecine karıştığı ve gelişiminde etkili olduğu birçok çalışmada da açıkça gösterilmiştir (67).

Serbest radikallere karşı savunma sisteminin önemli bir parçası olan antioksidant enzimlerdeki bireyler arası farklılıklar aynı zamanda genetik polimorfizmlere yol açmaktadır. Bu polimorfizmlerin sıklığı da toplumlara hatta bireylere göre değişkenlik göstermektedir. Antioksidant enzimlerdeki bireysel farklılıkların birçok kanser türüne yatkınlıkta rol oynadığı düşünülmektedir.

Kanser gelişiminde oksidasyon ürünlerin miktarı, antioksidant aktif genlerde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Fakat tam olarak hangi mekanizmalarla bu sürecin geliştiğine dair yeterli bilgi mevcut değildir. Birçok kanser tipinde olduğu gibi endometrium kanserinin oluşumu ve gelişiminde de oksidatif hasar ve inflamasyonun etkisi olduğu ve oksidasyon ürünlerinin metabolizmasında aktif olan genlerde değişiklikler olduğu düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Çalışmamızda iki örnek grubu kullanılmıştır. İlki İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında opere olmuş ve tanısı konulmuş 40 endometrium kanserli hastadan ikinci gruptaki bireyler ise 40 sağlıklı kadından oluşmaktadır.

Seçilen vakalardan 10ml.lik kan örnekleri EDTA'lı tüplere toplanmıştır. Periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinde süperoksit dismutaz, myeloperoksidaz ve NAD(P)H kinon oksidoredüktaz gen polimorfizmlerini saptamak için PCR (Polimeraz zincirleme reaksiyonu), RFLP (Restriksiyon parçaları uzunluk polimorfizmi) ve agaroz jel elektroforezi teknikleri kullanılmıştır.

Kuru tüplere alınan kan örneklerinden santrifüjleme yöntemi ile serum elde edilmiş ve ayrılan serumlardan süperoksit dismutaz, myeloperoksidaz ve NAD(P)H kinon oksidoredüktaz düzeyleri ELİSA test kiti ile belirlenmiştir. Ayrıca dien konjugat ve malondialdehit düzeyleri ise spektrofotometrik yöntemlerle saptanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz (Promega MBG), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), dNTP seti (MBI Fermentas), EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121), Etanol (%99), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Mineral yağ (Sigma M-5904), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Sodyum dodesil (lauril) sulfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C754962), Ksilen siyanol (Sigma X-4126), Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Tris baz (Sigma T-1503), Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas), Metaphor agaroz (FMC 50182), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), Proteinaz K (Sigma), Potasyum hidroksit (Sigma P 1767), MPO (Immundiagnostik AG) ve SOD Spektrofotometrik Tayin kiti, 1/12 N Sülfirik asit, Fosfotungustik asit, tiyobarbitürük asit (TBA), Bütanol, restriksiyon enzimleri PdiI (*Ngo MIV izomeri*), Hinf I ve SsiI (*AcII izoşimeri*) (MBI Fermentas)

3.3. Kullanılan Gereçler

Thermal Cycler cihazı (Gold Plate), ELISA okuyucusu (MEDISPEC ESR 200), Otoklav, Etüv, Hot plate, Dijital Görüntüleme sistemi, Elektroforez için güç kaynağı (E-C Apparatus Corporation), Hassas terazi (Mettler), Polaroid kamera (DS34 Direct screen instant camera), Isıtıcıli manyetik karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), pH metre (Hanna), Pipet takımı (Eppendorf), Falkon santrifüj (Hettich), Spektrofotometre (Schimadzu), Su banyosu (Elektromag), UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator), Elektroforez Sistemi (E-C 350 MIDICELL), Vorteks (Nuve mix).

3.4. Çözeltiler

3.4.1. DNA izolasyonunda kullanılan çözeltiler

1-Eritrosit Parçalama Tamponu

8,74 gram amonyum klorür, 1 gram potasyum bikarbonat, 200ul 0,5 molarlık etilen diamin tetra asetat (EDTA)'nın tartımları yapılarak erlen içine alındı. 900ml ddH₂O eklendi ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra balon joje içine alınarak bir litreye tamamlandı. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişeye alınarak 120°C'ye alınarak 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra +4°C'de saklanmıştır.

2- 0.5 M Disodyum Etilen Diamin Tetra Asetat (EDTA) (pH:8.0)

186.1 gram etilen diamin tetra asetat tartılarak beher içine alındı ve 800ml ddH₂O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü ve pH'sı sodyum hidroksit çözeltisi ile 8.0'e ayarlanarak ddH₂O ile 1lt'ye tamamlandı. Çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

3- 4 Molar Sodyum Klorür(NaCl)

233.6 gram sodyum klorür tartılarak erlene alındı. Üzerine 800ml ddH₂O ilave edildikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Balon jojeye aktarılarak 1lt'ye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

4- Lökosit Parçalama Tamponu (WBL)

25ml 4M sodyum klorür ve 50ml 0.5M etilen diamin tetra asetat (EDTA) direkt balon jojeye aktarılarak 1lt'ye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildikten sonra oda ısısında saklandı.

5- 1 Molar Tris Tamponu (stok)

121.1 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 42ul hidroklorik asit ile yaklaşık 800ml ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla iyice çözündürüldü. Daha sonra balon jojeye aktarıldı ve 1lt'ye tamamlandı. Hazırlanan çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi.

6- 9.5 Molar Amonyum Asetat

73.22 gram amonyum asetat tartılarak beher içine alındı. Üzerine 80ml ddH₂O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarıldı ve ddH₂O ile 100ml'ye tamamlandı. 0.22mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve +4°C'de saklandı.

7- %10'luk Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)

10gr sodyum dodesil sülfat tartıldı. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alındı ve üzerine 80ml ddH₂O eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürülüp ve pH'sı 7.2'ye ayarlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

8- Proteinaz K (20mg/ml)

20mg proteinaz K tartılarak steril bir gode içinde steril ddH₂O ile 1ml'ye tamamlanıp ve -20°C'de saklanmıştır.

3.4.2. PCR'da Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PCR'ın Hazırlanışı (SOD, MPO, NQO1 enzimleri için ortak)

DNA Taq polimeraz enzimi (5U/μl) (Fermentas)

PCR reaksiyonundaki son konsantrasyonu 1 unite olacak şekilde 25 μl lik PCR reaksiyonuna eklendi.

dNTP'ler (100 μmol/ml) (Fermentas)

100 mM'lık dNTP'lerden (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) 10' ar μl alınıp (toplam 40 μl) 1 μl'lik tüpe kondu ve üzerine 960 μl distile su eklenerek (d₂H₂O) 1000 μl 1mM 'lık dNTP karışımı hazırlandı ve -20 °C derin dondurucuda saklandı. PCR reaksiyonuna bu stoktan alınan dNTP karışımı kullanıldı.

3.4.3. Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Gereçler (SOD, MPO, NQO1 enzimleri için ortak):

5X TBE (Tris Buffer EDTA) Stok Tampon Hazırlanışı :

54gr Tris base (Sigma, T-8524) ve 27,5 gr. Borik asit (Sigma, B-6768) tartılarak 800 ml distile suda çözüldü.Üzerine 20 ml 0,5 M EDTA (pH :8,0) ilave edildikten sonra 1000 ml'ye tamamlandı.Elektroforezde stok 5X TBE tamponundan hazırlanan 1 X TBE kullanıldı.

Yükleme Tamponu (Loading Buffer : 6X)

Yükleme tamponu (loading buffer) olarak %40 süktroz + %0,25 bromfenol mavisi karışımı kullanıldı.

%2 'lik Agaroz Jel Hazırlanması:

- 4 gr. agaroz (Sigma) tartılarak erlen içine konuldu. Üzerine son hacim 200 ml. olacak şekilde 1X TBE tamponu eklenerek, mikrodalga fırında kaynatma yolu ile çözündürüldü.

- Erlenin sıcaklığı elle tutulabilecek sıcaklığa düştüğünde (50-55°C) çözünmüş agaroz jel içine 4,5 µl etidyum bromür (10mg/ml) ilave edildi.
- Hazırlanan jel yatay jel yatağı içine dökülerek, yükleme kuyucuklarının oluşması için tarak yerleştirilerek donmaya bırakıldı.
- Jel donduktan sonra tarak dikkatlice çıkarıldı ve jel örnek yüklenmesi için hazır duruma geldi.

3.4.4. Malondialdehit (MDA) Tayininde Kullanılan Çözeltiler

1- 1/12 Sülfirik asit (H_2SO_4)

Yoğunluğu 1,84 g/ml, molekül ağırlığı 98,08 olan %97'lik sülfirik asit solüsyonundan 1000ml hazırlamak için 2,29 ml alınıp 1000 ml 'ye tamamlanmıştır.

2- % 0,2 'lik Tiyobarbitürik asit (TBA)

TBA solüsyonundan 0,5 ml alınıp 250 ml'ye tamamlanmıştır.

3.5 .Kullanılan Yöntemler

3.5.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

EDTA'lı tüplerle alınan 10ml.lik kan örnekleri çalışma için falkon tüplerine aktarılmıştır. Üzerilerine 1:3 oranında lysis eklenerek +4°C'de 15dk. bekletilmiştir. Daha sonra 1500rpm'de 10dk. santrifüj edildi ve süpernatant kısımları atılarak pelletler tamamen süspansiyon durumuna getirildi ve üzerlerine tekrar 15-20ml. lysis eklendi. Örnekler +4°C'de 15dk. bekledikten sonra 10dk.1500rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant kısımları atıldı ve süspanse olan pellet üzerine 500 µl %10'luk SDS, 75µl proteinaz K ve lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C'de su banyosunda bir gece inkübe edildi. İnkübasyondan sonra 1ml. Örnek başına 0.37ml. 9.5M'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra karıştırılıp ve 3000rpm'de 25dk santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarıldı ve üzerine 1:2 oranında %99'luk absolü alkol eklendi ve DNA'nın presipitasyonu sağlandı. Yoğunlaşan DNA'nın

alkol yüzeyine çıkması beklenip ve DNA mikropipet ucuyla alınmıştır. DNA %70'lik alkolde yıkandı ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisinde çözündürülerek +4°C'de saklanmıştır (91).

3.5.2. DNA Safılık Tayini

DNA örnekleri Tris-EDTA içerisinde 1/100 oranında sulandırıldı. 260nm'de DNA'nın ve 280nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris-EDTA ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü. 260nm'de okunan absorbans/280nm'de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. O.D.260/O.D.280 oranı 1,7-1,8 olarak okunan DNA'lar saf olarak kabul edildi.

3.5.3. DNA Düzeylerinin Hesaplanması

Çalışmanın PCR aşamasında iyi sonuç elde edebilmek amacı ile elde edilen DNA örneklerinin düzeyleri hesaplandı. Çalışma için ideal olan düzey 50µl'lik bir PCR için 0,5-1 µg DNA'dır. Bu hesaplamada aşağıdaki formülden yararlanıldı.

Çift iplikli DNA'nın 260nm'de vermiş olduğu absorbans 50µ g/ml'dir. Buna göre:

DNA konsantrasyonu (ng/µl): sulandırma katsayısı(100)x A₂₆₀x 50

3.5.4 SOD Geninin C1183T (Ala-9val) Bölgesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi ile Çoğaltılması

C1183T (Ala-9Val) Bölgesinin Çoğaltılması İçin Kullanılan Primer Dizileri: SOD geninde C1183T (Ala-9Val) polimorfizminin gözlemlendiği bölgenin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizisi aşağıda verildiği şekildedir. Bu primerler uluslararası yayınlarda doğrulanmış primerlerdir (68).

İleri primer: 5' - ACCAGCAGGCAGCTGGCGCCGG - 3'

Geri primer: 5' - GCGTTGATGTGAGGTTCCAG - 3'

PCR (Polimerase Chain Reaction) Karışımının Hazırlanışı (SOD, MPO, NQO1 enzimleri için ortak) :

Toplam reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde, tablo 3.1'deki bileşenler sırası ile 0,5 ml'lik steril tüpe konuldu. 10 örnek çalışılacak ise pozitif ve negatif kontrol için birer tane ve pipetleme hataları için de bir tane olmak üzere toplam 13 üzerinden reaksiyon karışımı hazırlandı. PCR karışımının hazırlanma işlemlerinin hepsi buz üzerinde soğukta ve steril kabin içerisinde yapıldı.

Tablo 3.1: PCR karışımının hazırlanması

Malzemeler	İlk konsantrasyon	Kullanılan hacim	10 + 3' lük reaksiyon
PCR Tamponu	10 X	2,5 µl	32,5 µl
dNTP	1mM	2 µl	26 µl
İleri primer	100pmol/µl	0,7 µl	9,1 µl
Geri primer	100pmol/µl	0,7 µl	9,1 µl
MgCl ₂	25 mM	1,5 µl	19,5 µl
Taq polimeraz	5U/ µl	0,3 µl	3,9 µl
Distile su	-	16,2 µl	210,6 µl
DNA	150-200 ng		1 µl

Taq polimeraz eklendikten sonra hiç vakit kaybetmeden tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Örnek sayısı kadar 0,2 ml'lik tüplere 24 µl reaksiyon karışımı dağıtıldı. Daha sonra her tüpe 1 µl DNA eklenerek yeniden pipetleme yapıldı ve daha önceden 95 °C sıcaklığa çıkarılmış PCR cihazına (Applied Biosystems - Gene Amp PCR sistemi 9700) örnekler yerleştirildi ve PCR işlemi başlatıldı.

PCR Koşulları: C1183T (Ala-9Val) bölgesinin çoğaltılması için kullanılan ileri ve geri primerler için annealing derecesi optimize edilerek 61 °C sıcaklık kullanıldı.

Tablo 3.2: C1183T (Ala-9Val) bölgesi PCR reaksiyonu için termal profil şartları

95 °C	5 dakika	
95 °C	1 dakika	} 35 döngü
61 °C	1 dakika	
72°C	2 dakika	
72°C	7 dakika	

PCR Ürünlerinin %2 'lik Jel'e Yüklenmesi (SOD, MPO, NQO1 enzimleri için ortak):

%2'lik jel hazırlandıktan sonra 1X TBE tamponu içeren jel tankı içine uygun şekilde konuldu.

- Agaroz jelin üzerini 2-3 ml gelecek şekilde 1X TBE tamponu jel üzerine eklendi.
- 7 µl PCR ürününe, 3 µl yükleme tamponu (6X) eklenip pipetleme yapılarak karıştırıldı. 10 µl'lik örnek karışımı kuyucuklara sırasıyla yüklendi.
- Yükleme işleminden sonra jel tankının kapağı kapatıldı. Güç kaynağı (E-C apparatus Corporation, E-C4000P) 250 miliamper 120 volt elektrik gücüne ayarlanarak elektroforez jel yürütülmesi gerçekleştirildi.

PCR Ürünlerinin Kontrolü: C1183T (Ala-9Val) bölgesinin PCR ürünlerinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacı ile her iki bölge için de ayrı ayrı PCR tüpünden alınan 7 µl örnek 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yukarıda tanımlanan elektroforez sisteminde yürütüldü. Yürütme işleminden sonra jel UV ışık altında (304 nm dalga boyunda) PCR ürünleri incelendi ve fotoğrafı UV transillüminator düzeneğinde çekildi. PCR reaksiyonları sonucu C1183T (Ala-9Val) bölgesinde 107 bp lık bir ürün elde edilmesi beklendi.

C1183T (Ala-9Val) Bölgesinin PCR Ürünlerinde PdiI Enzim Kesimi

PdiI (*NgoM IV* izoşimeri) Enzim Kesiminde Kullanılan Enzimler ve Kimyasal Maddeler:

PdiI Kesim enzimi (10U/µl): (Fermentas) PdiI enzimi ve 10X Buffer Y Tango ile birlikte kullanıldı.

Enzim Kesimi: PCR ürünü saptanmış örneklerden toplam hacmi 13,2 µl olacak şekilde restriksiyon enzim kesimi tabloda belirtilen çözeltilerin ve PdiI enziminin sırasıyla eklenmesi ile gerçekleştirildi.

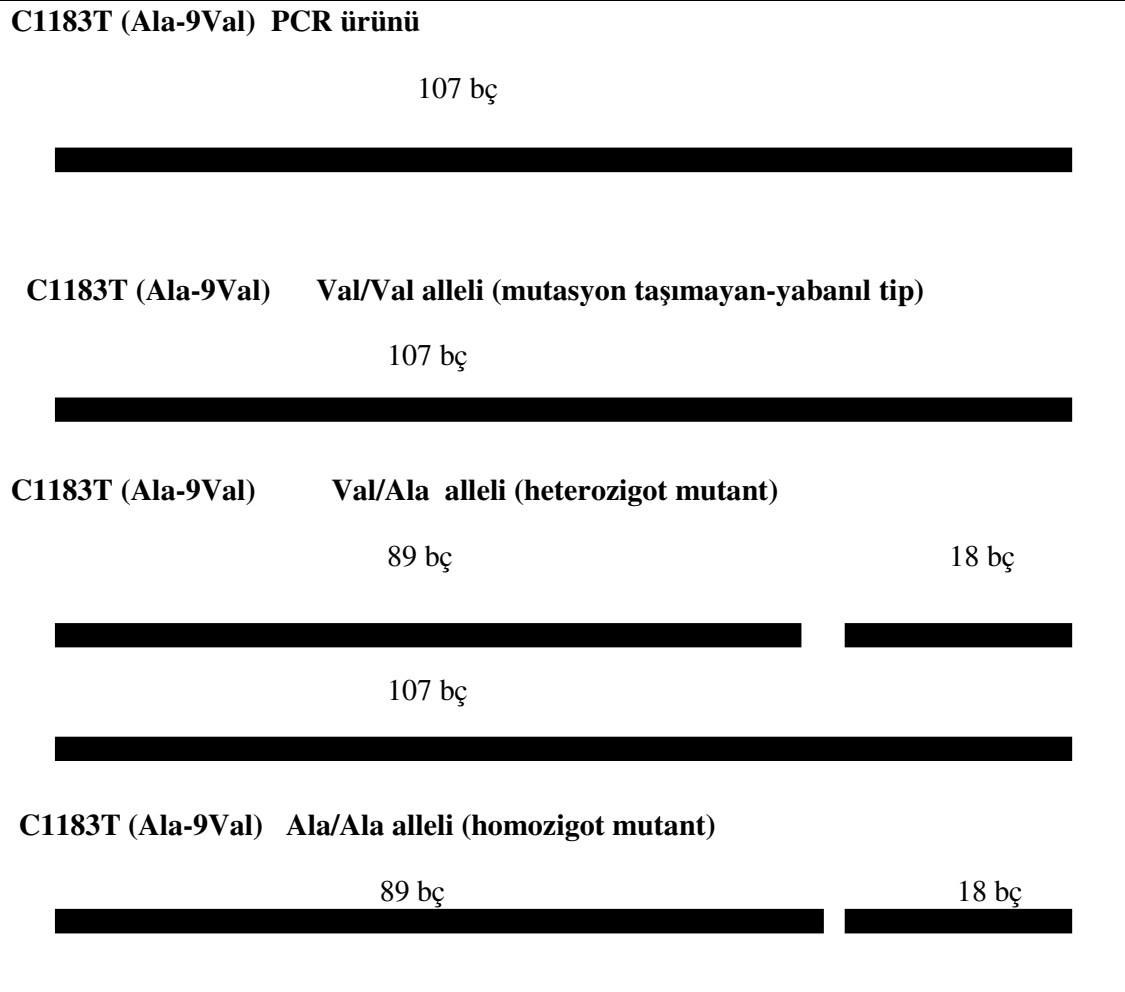
Tablo 3.3: PdiI enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları

Malzemeler	Eklenen hacim
PCR ürünü	10 µl
Distile su	1,5 µl
10X Buffer Y	
Tango	1,4 µl
Tamponu	
PdiI enzimi	0,3 µl
Toplam :13,2 µl	

PdII Enzim Kesim Ürünlerinin Değerlendirilmesi ve Kontrolü

- %2'lik agaroz jel hazırlandı.
- PdII kesim enzimi ile kesilen PCR ürününden 8 µl ve yükleme tamponundan 2 µl alınarak karıştırılıp %2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı.
- Kesim ürünleri (Fermentas PUC 19, 50 bp marker veya 100 bp marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü.
- Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV ışık (304 nm) altında incelendi.

PdII Enzim Kesimi Değerlendirilmesi : Val/Val, Ala/Val ve Ala/Ala genotipleri sırasıyla 107, 107/89/18 ve 89/18 bp uzunluğunda bantların agaroz jelde gösterilmesi ile saptanmıştır.



Şekil 3.1: C1183T (Ala-9Val) bölgesinin PCR ürünü ve PdII enzim kesimi sonrası verdiği bantların şematik görüntüsü

3.5.5. MPO Geninin -463G/A Bölgesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi ile Çoğaltılması

-463G/A Bölgesinin Çoğaltılması İçin Kullanılan Primer Dizileri

MPO geninde -463 G/A polimorfizminin gözlemlendiği bölgenin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizisi aşağıda verildiği şekildedir. Bu primerler uluslararası yayınlarda doğrulanmış primerlerdir (7).

İleri primer: 5'- CGGTATAGGCACACAAATGGTGAG - 3'
 Geri primer: 5'- CGGTATAGGCACACAAATGGTGAG - 3'

PCR Koşulları :

-463G/A bölgesinin çoğaltılması için kullanılan ileri ve geri primerler için annealing derecesi optimize edilerek 62 °C sıcaklık kullanıldı.

Tablo 3.4: -463G/A bölgesi PCR reaksiyonu için termal profil şartları

95 °C	2 dakika	
94 °C	30 saniye	} 35 döngü
62 °C	30 saniye	
72°C	30 saniye	
72°C	10 dakika	

PCR Ürünlerinin Kontrolü: -463G/A bölgesinin PCR ürünlerinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacı ile her iki bölge için de ayrı ayrı PCR tüpünden alınan 7 µl örnek 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yukarıda tanımlanan elektroforez sisteminde yürütüldü. Yürütme işleminden sonra jel UV ışık altında (304 nm dalga boyunda) PCR ürünleri incelendi ve fotoğrafı UV transillüminator düzeneğinde çekildi. PCR reaksiyonları sonucu -463G/A bölgesinde 289/61 bp lık bir ürün elde edilmesi beklenmiştir.

-463G/A Bölgesinin CR Ürünlerinde AclI Enzim Kesimi

AclI Enzim Kesiminde Kullanılan Enzimler ve Kimyasal Maddeler:

AclI Kesim enzimi (10U/µl): (Fermentas) AclI enzimi ve 10X Buffer O Tango ile birlikte kullanıldı.

Enzim Kesimi: PCR ürünü saptanmış örneklerden toplam hacmi 13,2 µl olacak şekilde restriksiyon enzim kesimi tabloda belirtilen çözeltilerin ve AclI enziminin sırasıyla eklenmesi ile gerçekleştirildi.

Tablo 3.5: AclI enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları

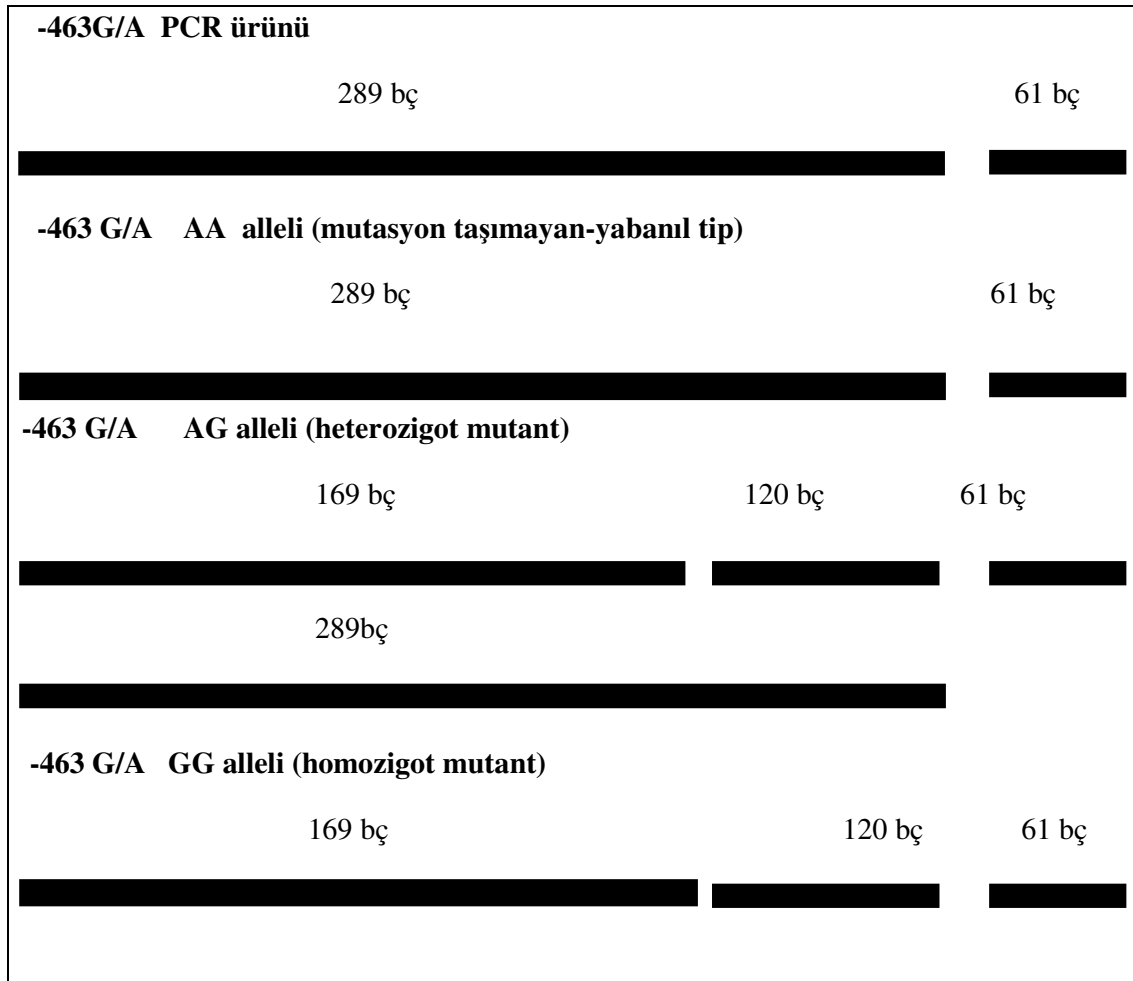
Malzemeler	Eklenen hacim
PCR ürünü	10 µl
Distile su	1,5 µl
10X Buffer Y	
Tango	1,4 µl
Tamponu	
AclI enzimi	0,3 µl
Toplam :13,2 µl	

AclI Enzim Kesim Ürünlerinin Değerlendirilmesi ve Kontrolü

- %2'lik agaroz jel hazırlandı.

- AciI kesim enzimi ile kesilen PCR ürününden 8 µl ve yükleme tamponundan 2 µl alınarak karıştırılıp %2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı.
- Kesim ürünleri (Fermentas PUC 19, 50 bp marker veya 100 bp marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü.
- Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV ışık (304 nm) altında incelendi.

AciI Enzim Kesimi Değerlendirilmesi : AA, AG ve GG genotipleri sırasıyla 289/61, 289/169/120/61, 169/120/61 bp uzunluğunda bantların agaroz jelde gösterilmesi ile saptanmıştır.



Şekil 3.2: -463G/A bölgesinin PCR ürünü ve AciI enzim kesimi sonrası verdiği bantların şematik görüntüsü

3.5.6. NQO1 Geninin C609T Bölgesinin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Yöntemi ile Çoğaltılması

C609T Bölgesinin Çoğaltılması İçin Kullanılan Primer Dizileri

NQO1 geninde C609T polimorfizminin gözlemlendiği bölgenin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizisi aşağıda verildiği şekildedir. Bu primerler uluslararası yayınlarda doğrulanmış primerlerdir (7).

İleri primer: 5'- ATTCTCTAGTGTGCCTGAG - 3'

Geri primer: 5' - AATCCTGCCTGGAAGTTTAG -3'

PCR Koşulları : C609T bölgesinin çoğaltılması için kullanılan ileri ve geri primerler için annealing derecesi optimize edilerek 60 °C sıcaklık kullanıldı.

Tablo 3.6: C609T bölgesi PCR reaksiyonu için termal profil şartları

95 °C	2 dakika	
94 °C	30 saniye	35 döngü
60 °C	30 saniye	
72°C	30 saniye	
72°C	10 dakika	

PCR Ürünlerinin Kontrolü: C609T bölgesinin PCR ürünlerinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacı ile her iki bölge için de ayrı ayrı PCR tüpünden alınan 7 µl örnek 3 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yukarıda tanımlanan elektroforez sisteminde yürütüldü. Yürütme işleminden sonra jel UV ışık altında (304 nm dalga boyunda) PCR ürünleri incelendi ve fotoğrafı UV transillüminator düzeneğinde çekildi. PCR reaksiyonları sonucu C609T bölgesinde 318 bp lık bir ürün elde edilmesi beklendi.

C609T Bölgesinin PCR Ürünlerinde HinfI Enzim Kesimi

HinfI Enzim Kesiminde Kullanılan Enzimler ve Kimyasal Maddeler:

HinfI Kesim enzimi (10U/μl): (Fermentas) HinfI enzimi ve 10X Buffer R ile birlikte kullanıldı.

Enzim Kesimi: PCR ürünü saptanmış örneklerden toplam hacmi 13,2 μl olacak şekilde restriksiyon enzim kesimi tabloda belirtilen çözeltilerin ve HinfI enziminin sırasıyla eklenmesi ile gerçekleştirildi.

Tablo 3.7: HinfI enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları

Malzemeler	Eklenen hacim
PCR ürünü	10 μl
Distile su	1,5 μl
10X Buffer Y	
Tango	1,4 μl
Tamponu	
HinfI enzimi	0,3 μl
Toplam :13,2 μl	

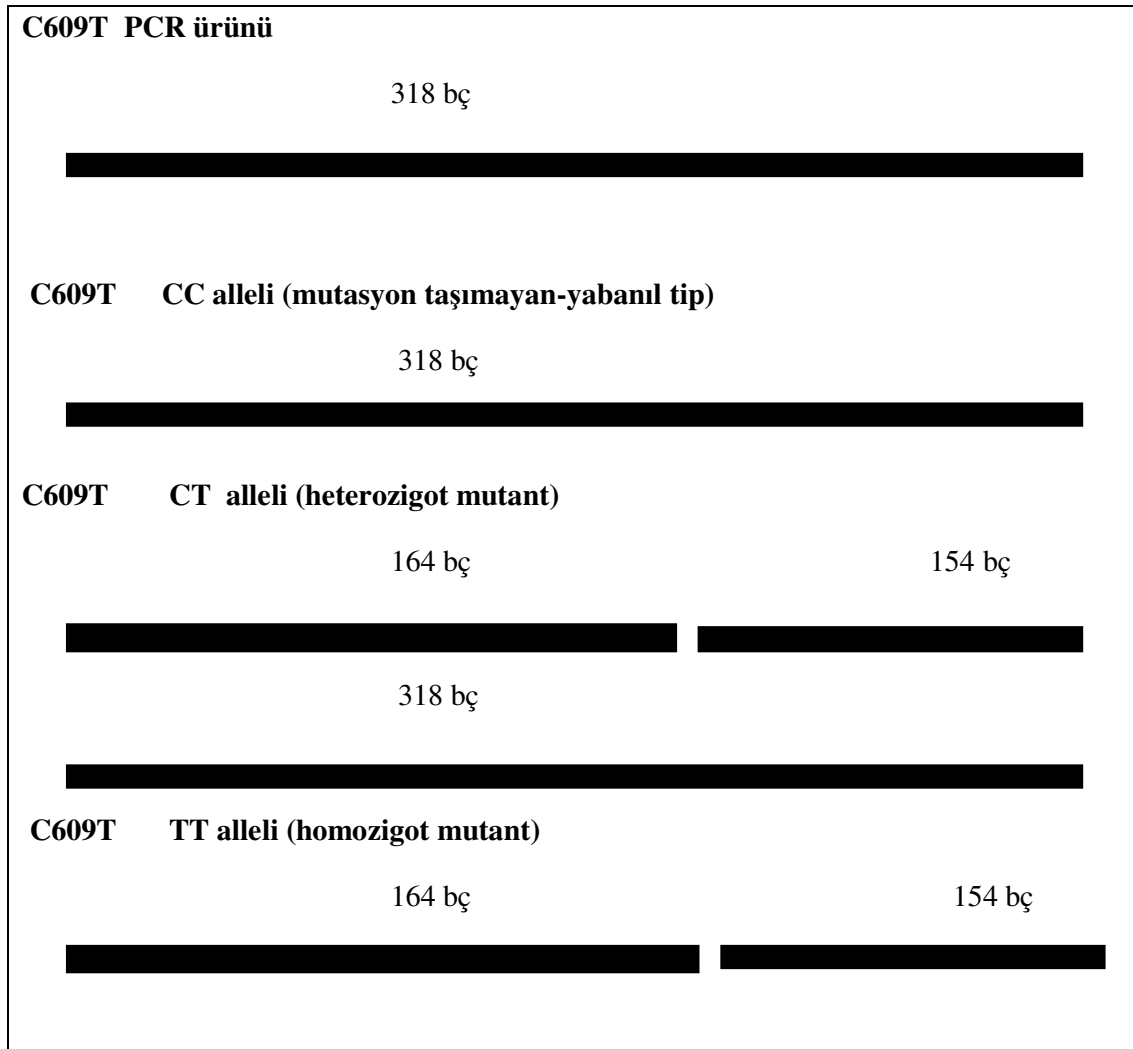
HinfI Enzim Kesim Ürünlerinin Değerlendirilmesi ve Kontrolü

- %2'lik agaroz jel hazırlandı.
- HinfI kesim enzimi ile kesilen PCR ürününden 8 μl ve yükleme tamponundan 2 μl alınarak karıştırılıp %2'lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı.

- Kesim ürünleri (Fermentas PUC 19, 50 bp marker veya 100 bp marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü.
- Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV ışık (304 nm) altında incelendi.

Hinfi Enzim Kesimi Değerlendirilmesi

CC, CT ve TT genotipleri sırasıyla 318, 318/164/154 ve 164/154 bp uzunluğunda bantların agaroz jelde gösterilmesi ile saptanmıştır.



Şekil 3.3: C609T bölgesinin PCR ürünü ve Hinfi enzim kesimi sonrası verdiği bantların şematik görüntüsü

3.5.7. Periferik Kandan Serum Ayrıştırılması

Periferik kandan serum elde edilmesi için yaklaşık 5 ml'lik kuru tüp içine alınan kan örnekleri 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant kısmından alınan örnekler 200 µl halinde eppendorf tüplerine bölünmüştür. Serum örnekleri ELISA ve Malondialdehit çalışılana kadar – 20 °C'de saklanmıştır.

3.5.8. Serum MPO Düzeyinin ELİSA Yöntemiyle Tayini

Serum örneklerinde MPO seviyesi tayini Sandviç ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

1- ELISA Yönteminin Genel Prensipleri

ELISA saptanmak istenen antijen (Ag) veya antikorların (Ab) tayininde kullanılan duyarlı bir laboratuvar yöntemidir.

ELISA iki 2 farklı yöntem ile ölçüm yapar:

- 1) Ortamdaki antijenleri tanıyabilen antikorların kullanımı ile antijenleri saptar.
- 2) Kullanılan antijenler sayesinde ortamdaki antikorları saptar.

Antikorlar kullanılan test kitindeki kuyucukların duvarına yapışarak reaksiyona girerler. Antikor veya antijen varlığında bir renk değişimi meydana gelir, bu renk değişimi ışığın kırılma ve emilimi kuralına dayanarak çalışan bir alet sayesinde bize yoğunlaşma ve emilme olarak sonuçlar verir.

ELISA yöntemi 5 basamakta yapılan bir işlemdir:

- 1) ELISA kabındaki kuyucuklar antijen ile kaplanır.
- 2) Yanlış pozitif sonucu önlemek için antijen ile kaplanmamış yerler kapatılır.
- 3) Kuyucuklara antikor eklenir.
- 4) Bir enzime bağlı olan fare veya tavşan karşıtı IgG kuyucuklara eklenir. Bu ortamdaki ikinci antikordur.

5) Substratın enzimle reaksiyonu sonucu beklenen renk değişimi olursa bu bir pozitif reaksiyondur ve renk değişiminin ışığı Emilimine göre yoğunluk belirlenir.

Kullanılan ELISA kiti ile hedef protein miktarı fotometrik okuyucu sayesinde saptanan renk değişiminin şablon eğriye (standard curve) olan oranından yararlanılarak bulunabilir.

2-Serum MPO Düzeyi Tayininde Kullanılan ELISA Yönteminin Basamakları

Serum MPO düzey tayininde kullanılan ELISA kiti immundiagnostik firmasına ait olup, katalog numarası K6631dir.Tayine başlamadan önce tüm serum örnekleri 1/40 oranında sulandırılmıştır. Kullanılan standart solüsyonlar ise 0, 2.2, 4.4, 8.75, 17.5, 35 ng/ml olacak şekilde hazırlanmıştır. İşlem aşamaları aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- a) Tüm ayırıcılar ve örnekler oda sıcaklığına getirilip vortekslenip karıştırılmıştır
- b) ELISA için kullanılacak olan kitin mikrotitre kuyucukları açılıp, her bir kuyucuk 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır
- c) Her bir kuyucuğa 100 µl standart ve örnekler eklenmiştir
- d) Kuyucuklar üzeri kapatılıp 1 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir
- e) Her bir kuyucuk içerisindeki sıvılar aspire edilip her bir kuyucuk 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır
- f) Her bir kuyucuğa 100 µl konjugat eklenmiştir
- g) Kuyucukların üzeri kapatılarak tekrar 1 saat oda sıcaklığında bekletilmiştir
- h) Her bir kuyucuk içerisindeki sıvılar aspire edilip her bir kuyucuk 250 µl yıkama tamponu ile 5 kez yıkanmıştır
- ı) Tekrar her bir kuyucuğa 100 µl substrat eklenmiştir
- i) Oda sıcaklığında ve karanlıkta 20- 30 dk bekletilmiştir
- j) Kuyucukların üzerine 50 µl stop solüsyonu eklenip, iyice karıştırılmıştır
- k) Referans olarak 450 nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda okuma yapılmıştır.

3.5.9. Eritrosit SOD Düzeyinin Spektrofotometrik Tayini

1-SOD Tayin Metodunun Prensibi

SOD, toksik olan süperoksid radikalının dismutasyonunu hızlandırmaktadır. Hidrojen peroksid ve moleküler oksijenin oksidatif enerji süreçleri sırasında üretilmektedir.

Bu metod, ksantin ve ksantin oksidazın, 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (I.N.T) ile olan etkileşimi sonucu oluşan kırmızı formazan rengi oluşunu şeklinde reaksiyon veren süperoksid radikalının üretiminde kullanılır. Süperoksid dismutaz aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesine göre ölçülmüştür. SOD'un bir ünitesi, tayin şartları altında INT'ın indirgenme oranının % 50 inhibisyonunu vermektedir.

XOD

Ksantin $\rightarrow$ Ürik asit + O_2^-

O_2^-

I.N.T. $\rightarrow$ formazan

Ya da

SOD

$O_2^- + O_2^- + 2H \rightarrow O_2 + H_2O_2$

2- Eritrosit SOD Tayin Yönteminin Basamakları:

- a) EDTA'lı tüp içine alınmış 0,5 ml kan örneği, 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve plazması ayrıldı.
- b) Elde edilen eritrosit çözeltisi 4 defa % 0,9'luk NaCl ile yıkandı.
- c) Her yıkama sonrası 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi.
- d) Daha üzerine 2 ml soğuk distile su eklenip +4 °C'de 15 dakika bekletildi.
- e) Bütün örnekleri 100 kat seyreltildi.
- f) Absorbans 505 nm ve sıcaklık 37 °C olacak şekilde önce havaya karşı ölçüm yapıldı.
- g) Daha sonra örneklerin ölçümleri yapıldı.

30. sn = A1 $\Rightarrow$ ΔA

3. dk= A2

Örnek: 25 µl

R1 : 850 µl

R2 : 125 µl eklenip ölçümler yapıldı

3- Hesaplamalar

$$100 - \frac{\Delta A_{\text{örn/dk}} \times 100}{\Delta A_{\text{s1/dk}} (0,0419)} = \% \text{ inhibisyon}$$

$$\% \text{ inhibisyon} = y = 13,336 \cdot x$$

$$x = \dots\dots (\text{SOD u/ml}) \cdot 100 (\text{seyreltme faktörü})$$

3.5.10. Serum Malondialdehit (MDA) Düzeylerinin Spektrofotometrik Tayini

Prensip: Serum örneklerinde lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan malondialdehitin (MDA) tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesiyle oluşan renk spektrofotometrik olarak saptandı (69).

10cc' lik kuru tüplere toplanan kan örneklerinden 16 saat açlık sonrası 3000 rpm' de 10 dk santrifüj ardından serum elde edilmiştir. 0.5 ml serum üzerine %10 luk 2.5 ml trikloroasetik asit (TCA) eklenir ve karışım 15 dk sıcak su banyosunda tutulur. Örnekler soğutulduktan sonra, 1000 g' de 10 dk santrifüj edilir. 2 ml süpernatant %0.67' lik 1 ml TBA çözeltisine eklenir. Karışım 15 dk sıcak su banyosunda bekletilir. Soğutulduktan sonra 532 nm' de absorbans ölçülür. Standart olarak tetramethoksiopropan kullanılır (70).

3.6 . Sonuçların Değerlendirilmesinde Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 11.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Genotip ve allelerin görülme sıklığının gruplararası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare ve Fisher testi kullanılmıştır.

Genotip ve allellerin aktivite üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için Student's t-testi ve Anova kullanılmıştır. Allel frekansları gen sayma metoduna göre yapılmıştır.

Serum MPO ve SOD enzim düzeyleri ve Malondialdehit değerlerindeki gruplar arası farklılıkları belirlemek için student-t ve Mann Whitney testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan sağlıklı ve endometrium kanserli olgulara ait bilgiler Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) bakımından anlamlı fark gözlenmiştir. ($p<0.001$)(Tablo 4.1). MDA düzeyleri hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). MPO ve SOD düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.1: Çalışma Gruplarına Ait Bilgiler

	KONTROL n=46	HASTA n=41
Yaş Ortalamaları (yıl)	31,91±8,02	57,71±9,86
BMI	25,50±4,53	31,89±6,38
MDA	6,99±3,10	4,69±2,55
MPO	509,96±219,58	509,05±234,15
SOD	172,56±187,53	188,17±152,93

Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir. n: örnek sayısı

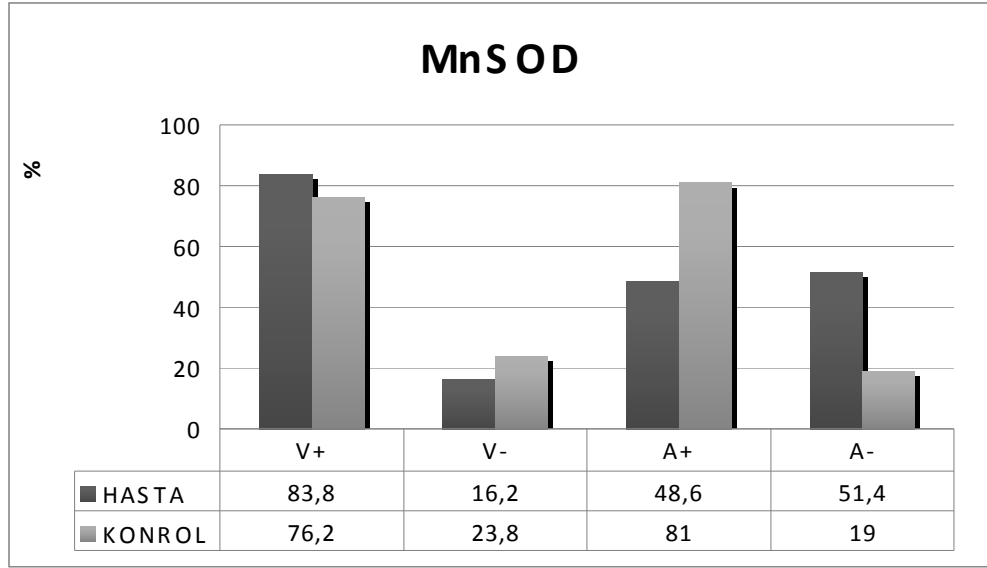
Tablo 4.2’de çalışma gruplarındaki MnSOD gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımı görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmiştir ($p:0,010$ $X^2:9,202$).

Tablo 4.2: Çalışma Gruplarına Ait MnSOD Genotip Frekansları

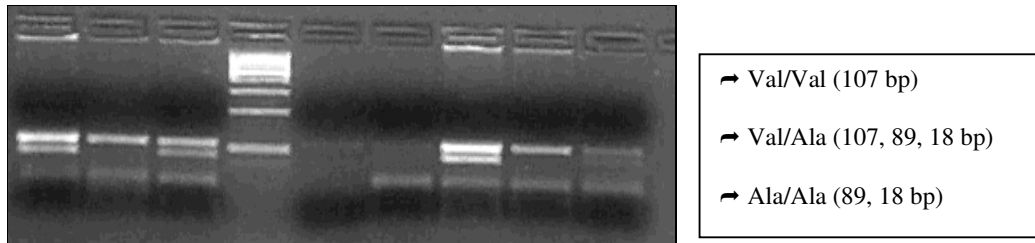
	KONTROL(n=42)	HASTA (n=37)
MnSOD GENOTİPİ		
VV	8 (%19,0)	19(%51,4)
AA	10(%23,8)	6(%16,2)
AV	24(%57,1)	12(%32,4)
ALLEL		
V	40 (%47,61)	31(%41,89)
A	44 (%52,38)	24(%32,43)

n:örnek sayısı

Şekil 4.1’de ise MnSOD V ve A alleleri taşıma yüzdeleri görülmektedir. MnSOD V alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p:0,402$, $X^2:0,702$). MnSOD A alleli taşıma açısından bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p:0,003$ $X^2:9,125$).



Şekil 4.1: MnSOD V ve A alleleri taşıma frekansları



Şekil 4.2: MnSOD polimorfizminin %2’lik agaroz jelde gösterilmesi

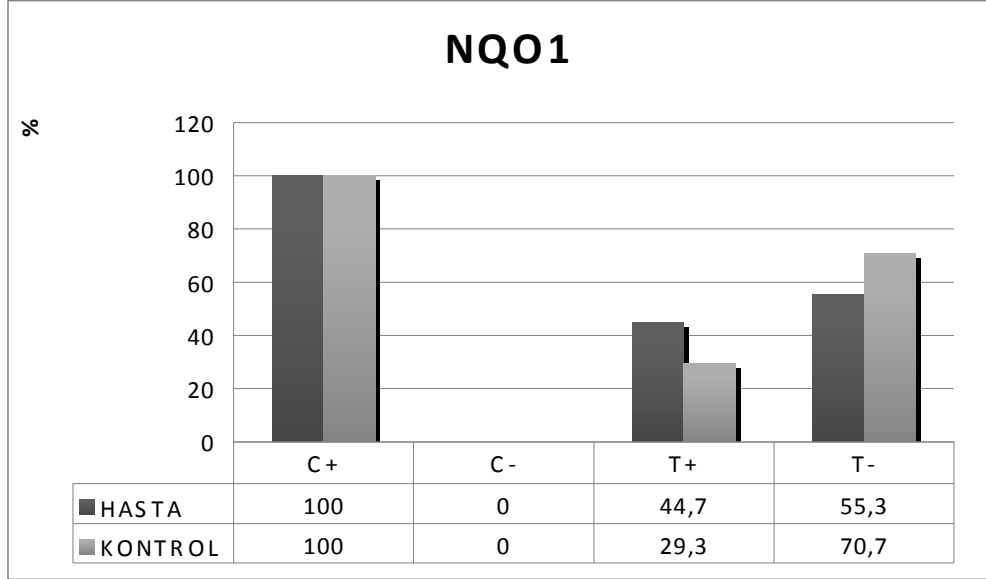
Tablo 4.3’de çalışma gruplarındaki NQO1 gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımı görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmiştir ($p:0,154$ $X^2:2,031$).

Tablo 4.3: Çalışma Gruplarına Ait NQO1 Genotip Frekansları

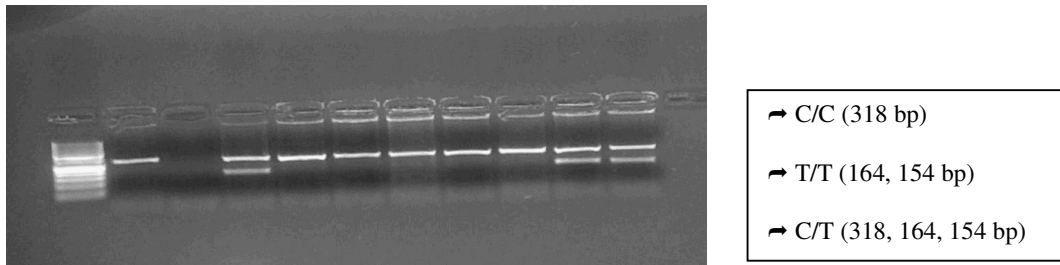
	KONTROL (n=41)	HASTA (n=38)
NQO GENOTİPİ		
CC	29(%70,7)	21(%55,3)
TT	0	0
CT	12(%29,3)	17(%44,7)
ALLEL		
C	70(%85,36)	59 (%77,63)
T	12(%14,63)	17 (%9,21)

n:örnek sayısı

Şekil 4.3’de NQO1 C ve T alleli taşıma yüzdeleri görülmektedir. Çalışma gruplarımızda hiç TT genotipine rastlamadığımızdan NQO1 C alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirilememiştir. Bununla birlikte NQO1 T taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,154$ $X^2:2,031$).



Şekil 4.3: NQO1 C ve T alleleri taşıma frekansları



Şekil 4.4: NQO1 polimorfizminin %2’lik agaroz jelde gösterilmesi

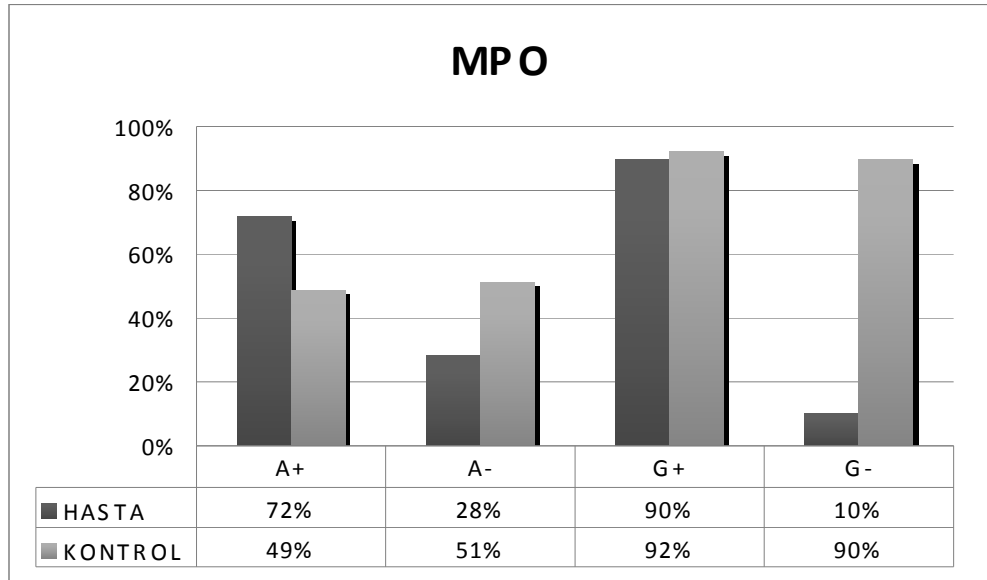
Tablo 4.4’de çalışma gruplarındaki MPO gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımı görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Fisher’s Exact Test:0,100).

Tablo 4.4: Çalışma Gruplarına Ait MPO Genotip Frekansları

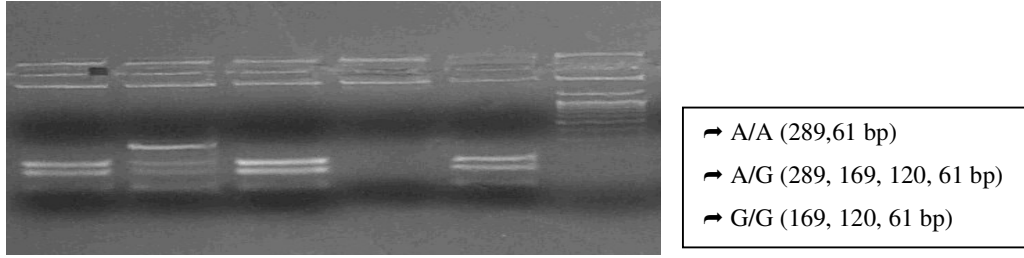
	KONTROL (n=39)	HASTA (n=39)
MPO GENOTİPİ		
AA	3(%7,7)	4(%10,3)
GG	20(%51,3)	11(28,2)
AG	16(%41)	24(%61,5)
ALLEL		
A	22(%28,20)	32(%41,02)
G	56(%71,79)	46(%58,97)

n:örnek sayısı

Şekil 4.5’de MPO A ve G alleli taşıma yüzdeleri görülmektedir. MPO A alleli taşıma hasta grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir ($p:0,037$ $X^2:4,33$). MPO G alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher’s Exact Test:0,100).

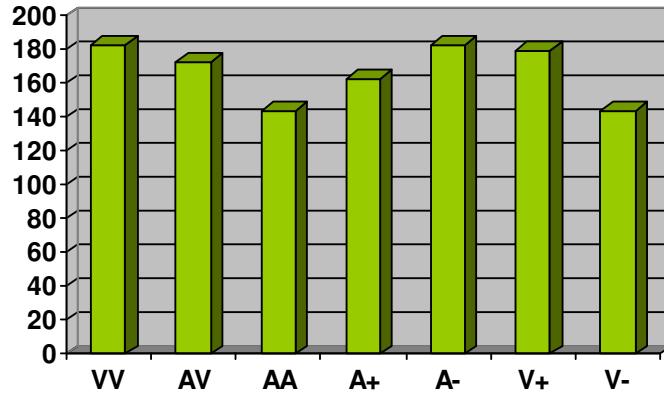


Şekil 4.5: MPO A ve G alleleri taşıma frekansları

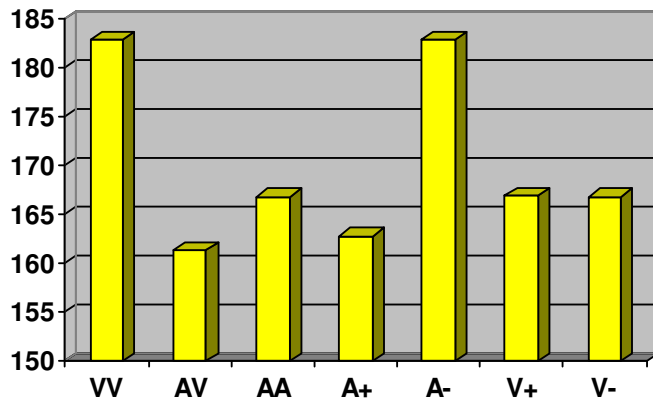


Şekil 4.6: MPO polimorfizminin %2'lik agaroz jelde gösterilmesi

Hasta ve kontrol gruplarında MnSOD genotiplerine göre SOD düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark gözlenmemiştir (Şekil 4.7-4.8).



Şekil 4.7: Hasta grubunda MnSOD genotiplerine göre SOD düzeyleri



Şekil 4.8: Kontrol grubunda MnSOD genotiplerine göre SOD düzeyleri

Hasta grubunda MnSOD genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelediğimizde genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.5: Hasta grubunda MnSOD genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelenmesi

MNSOD GENOTİPİ	VV	AA	AV	V-	V+	A-	A+
<i>Yaş</i>	57,84±10,14	56,50±11,87	58,50±7,74	56,50±11,87	58,10±9,15	57,84±10,14	57,83±9,01
<i>İlk adet zamanı</i>	13,08±1,84	14,50±0,57	13,43±1,50	14,50±0,57	13,21±1,54	13,08±1,84	13,90±0,73
<i>BMI</i>	32,57±8,27	32,17±4,44	30,48±3,59	32,17±4,44	31,761±6,84	32,57±8,27	31,04±3,85
<i>MDA</i>	4,78±3,36	4,99±1,91	4,36±1,67	4,99±1,91	4,62±2,79	4,78±3,36	4,581±1,73
<i>MPO</i>	550,22±229,63	444,66±126,37	524,33±274,31	444,66±126,37	539,86±244,17	550,22±229,63	497,77±234,26
<i>SOD</i>	182,50±159,85	143,76±77,64	172,38±147,77	143,76±77,64	179,46±152,49	182,50±159,85	162,84±123,93
<i>Ca125</i>	22,99±16,81	15,91±5,11	58,34±122,55	15,91±5,11	35,23±72,67	22,99±16,81	43,19±98,46
<i>Ca19.9</i>	200,81±613,17	38,83±40,58	156,94±341,28	38,83±40,58	182,34±504,64	200,81±613,17	124,72±291,38
<i>Ca 15.3</i>	15,28±5,81		29,47±25,28		21,19±17,44	15,28±5,81	29,47±25,28
<i>CEA</i>	2,35±1,84	2,27±0,60	7,30±9,56	2,27±0,60	3,87±5,54	2,35±1,84	5,62±7,85

Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir. n: örnek sayısı

Hasta grubunda NQO1 genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelediğimizde genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.6: Hasta grubunda NQO1 genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelenmesi

<i>NQO1 GENOTİPİ</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>C-</i>	<i>C+</i>	<i>T-</i>	<i>T+</i>
<i>Yaş</i>	57,81±10,26	58,76±9,94		58,24±10,00	57,81±10,26	58,76±9,94
<i>İlk adet zamanı</i>	13,56±1,41	12,44±2,00		13,16±1,70	13,56±1,41	12,44±2,00
<i>BMI</i>	33,77±7,75	30,19±3,79		32,16±6,48	33,77±7,75	30,19±3,79
<i>MDA</i>	5,11±2,96	4,27±2,08		4,74±2,61	5,11±2,96	4,27±2,08
<i>MPO</i>	524,19±236,53	491,73±244, 45		510,66±236,93	524,19±236, 53	491,73±244, 45
<i>SOD</i>	173,81±146,93	254,55±171, 14		198,38±155,41	173,81±146, 93	254,55±171, 14
<i>Ca125</i>	21,84±16,21	47,26±101,6 4		32,50±66,66	21,84±16,21	47,26±101,6 4
<i>Ca19.9</i>	156,00±524,15	154,89±342, 28		155,61±460,55	156,00±524, 15	154,89±342, 28
<i>Ca 15.3</i>	13,65±6,62	33,42±27,36		19,73±17,51	13,65±6,62	33,42±27,36
<i>CEA</i>	2,38±1,73	6,00±8,78		3,59±5,20	2,38±1,73	6,00±8,78

Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir. n: örnek sayısı

Hasta grubunda MPO genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelediğimizde genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$).

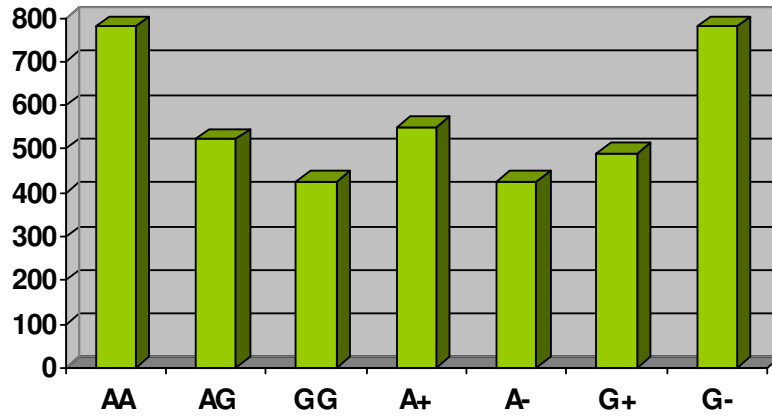
Tablo 4.7: Hasta grubunda MPO genotiplerine göre yaş, ilk adet zamanı, BMI, MDA, MPO, SOD, CA125, CA19.9, CA15.3 CEA düzeylerinin incelenmesi

MPO GENOTİPİ	AA	GG	AG	A-	A+	G-	G+
YAŞ	65,00±12,49	55,91±5,97	56,67±10,39	55,91±5,97	57,86±10,87	65,00±12,49	56,43±9,15
İlk adet zamanı	12,00±2,64	13,00±1,73	13,53±1,50	13,00±1,73	13,30±1,72	12,00±2,64	13,41±1,53
BMI	29,62±3,24	30,70±8,26	32,57±6,06	30,70±8,26	32,15±5,79	29,62±3,24	31,98±6,76
MDA	4,22±0,66	4,50±3,75	4,77±2,10	4,50±3,75	4,70±1,98	4,22±0,66	4,68±2,72
MPO	778,66±136,84	424,72±201,29	521,39±239,21	424,72±201,29	551,07±242,65	778,66±136,84	490,11±2,72
SOD	42,95±2	120,79±89,02	221,03±168,66	120,79±89,02	211,14±168,92	42,95±2	194,88±156,57
Ca125	13,22±7,308	23,94±16,92	38,96±84,47	23,94±16,92	35,45±78,76	13,22±7,30	33,78±68,79
Ca19.9	18,00±	364,15±825,75	86,37±244,79	364,15±825,75	82,35±237,60	18,00±	162,13±470,30
Ca 15.3		17,40±9,81	23,09±20,60	17,40±9,81	23,09±20,60		21,19±17,44
CEA		3,39±1,65	3,49±6,10	3,39±1,652	3,49±6,10		3,46±5,05

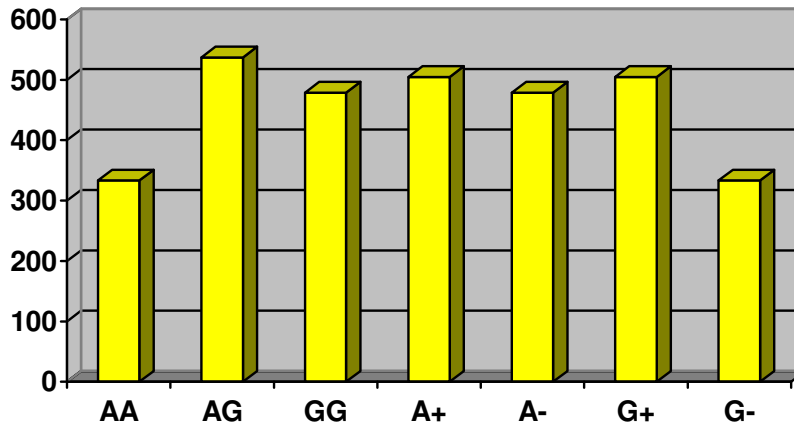
Tablodaki değerler $\bar{x} \pm SD$ olarak verilmiştir. n: örnek sayısı

Hasta grubunda MPO genotiplerine göre MPO düzeyleri incelendiğinde MPO düzeylerinin AA genotipinde en yüksek, GG genotipinde en düşük ve AG genotipinde ise orta düzeyde olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.9). İstatistiksel açıdan incelediğimizde AA ile GG genotipleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,021$); AA ile AG arasında ise anlamlılığa yakın bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p:0,07$). Hasta grubunda G+ ve G- arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,040$).

Kontrol grubunda genotipler arası MPO düzeylerinde herhangi bir anlamlı fark tespit edilememiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4.9: Hasta grubunda MPO genotiplerine göre MPO düzeyleri



Şekil 4.10: Kontrol grubunda MPO genotiplerine göre MPO düzeyleri

Tablo 4.8’de MnSOD, NQO1, MPO genotiplerinin ve allelerinin hastalık evrelerine göre dağılımı görülmektedir. Yaptığımız istatistiksel değerlendirmede evreler arasında genotip ve allel dağılımı açısından herhangi bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 4.8: Evreye Göre Genotip Frekanslarının Dağılımı

	1		2	
MnSOD GENOTİPİ	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>
VV	11	57,9	1	14,3
AA	3	15,8	3	15,8
AV	5	26,3	3	42,9
V+	16	84,2	4	57,1
V-	3	15,8	3	42,9
A+	8	42,1	6	85,7
A-	11	57,9	1	14,3
NQO1 GENOTİPİ				
CC	9	45,0	3	50,0
TT				
CT	11	55,0	3	50,0
C+	20	100,0	6	100,0
C-				
T+	11	55,0	3	50,0
T-	9	45,0	3	50,0
MPO GENOTİPİ				
AA	2	10,0	0	0
GG	7	35,0	3	42,9
AG	11	55,0	4	57,1
A+	13	65,0	4	57,1
A-	7	35,0	3	42,9
G+	18	90,0	7	100,0
G-	2	2	0	0

n: örnek sayısı

Tablo 4.9’da MnSOD, NQO1, MPO genotiplerinin ve allellerinin hastalık derecelerine (grade) göre dağılımı verilmiştir. Yaptığımız istatistiksel değerlendirmede genotip ve allel dağılımı açısından gradeler arasında herhangi bir fark tespit edilememiştir.

Tablo 4.9: Grade’e Göre Genotip Frekanslarının Dağılımı

	1		2	
MnSOD GENOTİPİ	<u>N</u>	<u>%</u>	<u>N</u>	<u>%</u>
VV	7	63,6	8	53,3
AA	1	9,1	3	20,0
AV	3	27,3	4	26,7
V+	10	90,9	12	80,0
V-	1	9,1	3	20,0
A+	4	36,4	7	46,7
A-	7	63,6	8	53,3
NQO1 GENOTİPİ				
CC	6	54,5	7	46,7
TT				
CT	5	45,5	8	53,3
C+	11	100,0	15	100,0
C-				
T+	5	45,5	8	53,3
T-	6	54,5	7	46,7
MPO GENOTİPİ				
AA	3	25,0	1	6,7
GG	2	16,7	6	40,0
AG	7	58,3	8	53,3
A+	10	83,3	9	60,0
A-	2	16,7	6	40,0
G+	9	75,0	14	93,3
G-	3	25,0	1	6,7

n: örnek sayısı

5. TARTIŞMA

Süperoksit dismutazlar, süperoksit radikalının (O_2^-) detoksifikasyonunda anahtar rol oynamaktadırlar. Bu şekilde serbest radikaller tarafından indüklenen hasara karşı hücreleri korumaktadırlar (36). Mitokondrilerdeki mangan süperoksit dismutazlar (MnSOD) aktif oksijen ürünleri (ROS) tarafından başlatılan oksidatif hasara karşı önemli bir koruma sağlamaktadır. Enzim sitozolde sentezlenir daha sonra mitokondriye taşınması için post-transkripsiyona uğramaktadır (71). Kanseri hücrelerinin bir grubunda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında antioksidan enzim seviyelerinde azalma olduğu bilinmektedir (72, 73). Yapılan çalışmalarda MnSOD ekspresyonunda yükselme, meme kanseri ile birlikte farklı kanser hücrelerinin malignan fenotipinde baskılanmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle özellikle MnSOD'un meme kanseri için bir tumor baskılayıcı gen olduğu öne sürülmektedir (74). Mangan süperoksit dismutazın, mitokondrideki hedef dizisi (MTS), helikal yapıya amfilik bir form şeklindedir. Bu yapı, mitokondrial proteinlerin işlenmesi ve taşınmasında önem taşımaktadır. MTS'nin -9 pozisyonunda tek bir baz çiftinin geçişi (T→C), Val→Ala amino asit değişimine neden olmaktadır (51). Bu değişimin yaygınlığı çeşitli etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir (75). Bu durumda esansiyel proteinin aktivitesinde eksiklik ya da bozukluktan daha çok dağıtım ile birlikte yerleşimde ki buda bir dağılım hastalığı olarak sonuçlanabilmektedir (76). Bu fikirle aynı olarak MnSOD AA genotipi artmış meme kanseri riski ile birliktelik gösterirken özellikle diyetle düşük antioksidan kaynakları tüketen premenopozal kadınlar arasında daha sık gözlenmiştir (77). Bu çalışmada kontrol popülasyonunda genotip dağılımı Hardy-Weinberg dengeleme şartları altında değerlendirilmiştir. MnSOD VV genotipini taşıyanlarla karşılaştırıldığında MnSOD A allelini içeren genotiplilerde meme kanseri riski 1,5 kat artmış bulunmuştur (78).

MnSOD'un MTS'deki polimorfizmi, enzimin mitokondrial hedefini etkilemekte ve bu durumda ROS tarafından indüklenen oksidatif strese karşı savunmada mitokondrilerin yeteneği değişebilmektedir. Bununla birlikte doğru transport için esansiyel olan amfilik helikal yapı, MnSOD A alleli için bir gösterge olduğu öne sürülmektedir. MnSOD A alleli negatif rolü için olan açıklamalarda, eş zamanlı olarak H_2O_2 'in birikimi, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi H_2O_2 uzaklaştıran enzimlerin yokluğu ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (77).

Gurel ve arkadaşlarının astımlı hastalarda yaptığı çalışmada MnSOD geninin Ala-9Val polimorfizmi çalışılarak allel ve genotip frekansları değerlendirilmiştir. Genotip ($p:0,208$ $X^2:3,142$) ile birlikte allel sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir fark gösterilememiştir. Bununla birlikte, astımlı hastalarda V/V genotip sıklığı kontrol grubuna göre 1,4 kat düşük, A/V genotip sıklığı ise 1.3 kat yüksek saptanmıştır (68).

Olson ve arkadaşlarının over kanserli kadınlarda yaptığı MnSOD polimorfizminin değerlendirildiği çalışmada, heterozigot (val/ala) genotip için uyarlanmış (adjusted) risk katsayısı 2,1 (% 95 güvenirlilik aralığı 1,1-4,0) ve homozigot CC (ala/ala) genotip için 2,3 (% 95 güvenirlilik aralığı 1,0-5,1) olarak belirlenmiş ve bu durumda C (ala) alleli artmış risk ile birlikte olarak gözlenmiştir (7). MnSOD polimorfizminin, sinyal dizisinde değişiklik yaptığı düşünülmektedir ve bu sebeple MnSOD'un serbest radikallerle mücadele ettiği yer olan mitokondrilere bu enzimin taşınması etkilenmektedir (76). Hiroi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise val allelinin matur proteinin işlenmesinde daha az etkili olduğu ve bu nedenle artmış hastalık riski ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (79). Genel olarak, MnSOD genotipi ve kanserle ilgili olan çalışmalar oldukça çeşitlilik göstermektedir. Bulguların bir kısmında ala alleli ile meme ve prostat kanseri (77, 78, 80), diğerlerinde ise val alleli akciğer kanseri artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (81). Bir başka MnSOD genotiplerinin yaygınlığı değerlendirildiği over kanseri çalışmasında ise, vaka kontrol grupları arasında hiçbir farklılık bulunmamıştır (82).

Birçok kanser türünde olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu mesane kanserinde aktif oksijen ürünleri karsinogenez sürecinde oldukça önem taşımaktadır. Hung ve arkadaşları MnSOD'ın homozigot Val/Val genotipini, özellikle yoğun sigara içenlerde artmış mesane kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda bahsedildiği üzere, amfilik helikal yapıdaki değişimin mitokondrilerdeki serbest radikallerin temizleme aktivitesinde değişikliğe neden olabilmektedir. Bu hipoteze uygun olarak Hung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MnSOD Val/Val genotipi ve mesane kanseri riski arasında pozitif bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. Aynı zamanda MnSOD Val/Val genotipi ve risk katsayısı 3,02 (% 95

güvenirlilik aralığı 1,35-6,74) olan mesleki olarak poliamino hidrokarbonlara (PAH) maruz kalan bireyler arasında da bir ilişki olduğu saptanmıştır (83).

Çalışmamızda endometrium kanserli hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı kadınlarda antioksidan enzimlerden mangan süperoksit dismutaz (MnSOD), myeloperoksidaz (MPO) ve NAD(P)H kinon oksidoredüktaz (NQO1) polimorfizmleri araştırılmıştır. İlk olarak MnSOD polimorfizm sonuçlarına bakıldığında, hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p:0,010$ $X^2:9,202$). MnSOD V ve A alleleri taşıma oranlarına bakıldığında MnSOD V alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,402$, $X^2:0,702$). MnSOD A alleli taşıma açısından bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p:0,003$ $X^2:9,125$). MnSOD geni üzerinde A alleli taşıma oranı, endometrium kanseri grubunda (% 32,43), kontrol grubuna göre (% 52,38) 1,6 kat daha düşük bulunmuştur.

Myeloperoksidaz (MPO), nötrofil ve monositlerde bulunmakta ve güçlü bir oksidan olan hipokloröz asit üreterek mikrobisidal aktivitede görev yapmaktadır (84). Serbest radikallerinin salınımı buyunca, MPO aynı zamanda benzo[a]pyrene gibi sigara dumanındaki prokarsinojenleri de aktive etmektedir (85, 86). MPO'daki bir tekli G-463A baz geçişi SP1 bağlanma bölgesinde tanımlanmıştır. Bu durumda karsinojen metabolizması değişebilmektedir. A alleli azalmış mRNA ekspresyonu ile birliktedir ve transkripsiyon aktivitesi, G allelinden ~25 kez daha düşüktür. Çünkü SP1'in bağlanması azalmıştır (87).

Myeloperoksidazla ilgili çalışmalara bakıldığında Hung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mesane kanseri riskinde MPO A/A genotipinin koruyucu, G/A genotipinin tersine bir etkisinin olduğu öne sürülmektedir (risk katsayısı 0,31, % 95 güvenirlilik aralığı 0,12-0,80). Bu etki yoğun sigara içenlerde daha güçlü bulunmuştur (risk katsayısı 0,12, % 95 güvenirlilik aralığı 0,04-0,44) (83).

MPO aynı zamanda, polisiklik hidrokarbonlar (PAH) (88), aromatik aminler (89) ve heterosiklik aminleri (90) içeren sigara dumanındaki birçok karsinejeni aktive etmekte ve endojen karsinejenik serbest radikallerin oluşumunu katalize etmektedir (51). Akciğer kanserli hastalar kapsayan bir çalışmada A alleli sıklığı Kafkas ırkında % 23,4 (% 95

güvenirlilik aralığı % 21.8–25.0) ve Asyalılarda ise % 14.4 (% 95 % 11.3–17.6) olarak bulunmuştur. A alleli sıklığı Kafkaslarda (1,6 kat) Asyalara göre daha sık gözlenmiştir (91).

Olson ve arkadaşlarının over kanserli hastalarda yaptığı araştırmada da, MPO enziminin promotor bölgesinde -463 pozisyonunda bulunan AA genotipli bireylerde hastalık riskinin hafif bir şekilde azaldığı gözlenmiş ve bu genotipin koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (7).

Çalışmamızda MPO gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımına bakıldığında hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Fisher's Exact Test:0,100). MPO A ve G taşıma yüzdeleri incelendiğinde ise; MPO A alleli taşıma açısından hasta grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek (~1,5 kat) olarak tespit edilmiştir ($p:0,037$ $X^2:4,33$). MPO G alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher's Exact Test:0,100).

NADP(H): kinon oksidoredüktaz (NQO1) enzimi, esas olarak mutajenik ve karsinojenik potansiyeldeki kinonların (sigara dumanı ve diet kaynaklı) detoksifiye edilmesinde görev yapmakta ve işlemi bu yapılardan iki elektron indirgeyip hidrokinonlara dönüştürerek gerçekleştirmektedir. NQO1 aynı zamanda ubikinon ve E vitamininin antioksidan formlarının idaresinde hücreleri oksidatif strese de koruyabilmektedir (92). NQO1 ile ilgili polimorfizm çalışmalarının çoğunda C609T gen bölgesindeki prolin serin amino asit değişimi araştırılmıştır. Hem insan hücre soyları hem de dokularında T varyantı genotipi eser miktardaki NQO1 proteini ile birliktelik göstermekte fakat aktivitesi bulunmamaktadır (93). Buna karşılık çok yaygın homozigot (C/C) ya da heterozigot (C/T) genotipler çeşitlilik gösterebilmekte ve NQO1 seviyeleri tespit edilebilmektedir. NQO1 C609T polimorfizmi etnik değişiklikler gösterebilmektedir. Örneğin Asya popülasyonunda T alleli frekansı en yüksek (%4.22) (Koreli Asyalılarda %19, Çin Asyalılarında %22) ve Kafkaslarda ise en düşük frekanstadır (%4) (94).

Yapılan çalışmalarda NQO1C609T genotipi ve adenoma riski arasında pozitif birliktelik olduğu saptanmıştır ve heterozigot C/T genotipi diğer genotiplerle karşılaştırıldığında adenoma riskinin %50 oranında yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlara göre NQO1C609T polimorfizmi yüksek riskli adenoma yatkınlığını

arttırabilmektedir. Bu adenomalar yüksek malignite potansiyeline sahiptirler (95). Son yıllarda Hou ve arkadaşlarının yaptığı 725 distal ilerlemiş, kolorektal adenoma vakaları ve 729 kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada adenoma riski de NQO1C609T genotipleri arasında önemli bir pozitif birlikteliğin olduğunu öne sürmüşlerdir.

Kafkas ırkında mesane kanserinin çalışıldığı bir başka poliformizm çalışmasında NQO1 enzimi çalışılmış, enzimin CT ve TT genotipleri birleştirildiğinde vaka ve kontrol grubu arasında genotip dağılımı açısından önemli bir farklılık bulunmuştur (P:00.7). Bu çalışmada NQO1 varyant alleli mesane kanseri ile pozitif ilişkide bulunmuştur. Bu hastalarda aynı zamanda sigara içimi de araştırılmış, sigara içimi ve mesane kanserinin birbiri ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada sigara içen ve içmeyen mesane kanserliler karşılaştırıldığında, sigara içenlerde kanser riski iki kat fazla bulunmuştur. Sigara dumanında bulunan benzo[a]pyrene gibi prokarsinojenler mesane kanseri oluşumunda etkilidirler. Benzo[a]pyrene metabolitleri aynı zamanda NQO1 substratı olarak görev yapmaktadırlar. Enzim bu yapıları daha az toksik hale dönüştürmektedir (96). Schulz ve arkadaşları üretral karsinomlu bireylerde homozigot NQO1 null-allelinde riski, wild-tip alleleline göre 3.6 kat daha yüksek saptamışlardır (97).

Olson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise over kanserli hastalarda enzimin CT (pro/ser) genotipi için risk katsayısı 1.0 (%95 güvenirlilik aralığı 0.58-1.8) iken homozigot TT (ser/ser) genotipi için 2.3 (%95 güvenirlilik aralığı 0.69-7.6) olarak bulunmuştur. Homozigot TT genotipli kadınlarda risk iki kat yüksek iken anlamlı fark bulunmamış, enzim aktivitesi gözlenmemiştir (7).

Yaptığımız çalışmada, gruplarında NQO1 gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımı değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmiştir (p:0,154 X^2 :2,031). Çalışma gruplarımızda hiç TT genotipine rastlamadığımızdan NQO1 C taşıma açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirilememiştir. Aynı zamanda NQO1 T alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,154 X^2 :2,031).

Vücutta oluşan serbest radikallerin, ateroskleroz, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi değişik hastalıkların etyopatogenezindeki rolü son yıllarda tıbbın giderek artan ilgi

alanı olmuştur (98). İn vivo ve in vitro olarak yapılan araştırmalarda serbest radikallerin neoplastik transformasyonun başlama ve gelişme mekanizmalarında etkili olduğu öne sürülmektedir (99). Serbest radikallere bağlı doku hasarında en önemli mekanizma, hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır. Lipid peroksidasyonundaki artışın dokularda oluşturduğu hasar, yıkım ürünlerinin sonuncusu olan malondialdehit (MDA) düzeyindeki artış ile gösterilebilir (9).

Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Diğer çalışmalara baktığımızda; akciğer kanserli hastaların MDA düzeyi (2.48 ± 0.74 nmol/ml) histolojik tip ve evrelerinden bağımsız olarak kontrol grubuna (1.04 ± 0.48 nmol/ml) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuşken ($p=0.001$), total sülfhidril içeriği için aynı sonuç elde edilmemiştir (sırasıyla, 18.6 ± 2.8 Mmol/L, 18.4 ± 3.2 mmol/L). Akciğer kanserli hastalarda lipid peroksidasyonunda belirgin bir yükselme olduğu, fakat antioksidan durumun değişmediği gözlenmiştir (100).

Petruzzelli ve ark. 37 akciğer kanserli, 13 kontrol grubunu içeren çalışmalarında, son bir aya kadar sigara içen hastalarda akciğer dokusunda MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (101).

Sonuç olarak;

Çalışmamızda kullanılan sağlıklı ve endometrium kanserli olgulara ait yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) bakımından anlamlı fark bulunmaktadır. ($p<0.001$). Diğer çalışmalarla benzer olarak MDA düzeyleri hasta grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Bununla birlikte, MPO ve SOD düzeyleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Mangan süperoksit dismutaz (MnSOD) gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımına baktığımızda hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmaktadır ($p:0,010$ $X^2:9,202$). MnSOD V ve A alleleri taşıma yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde; MnSOD V alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışken ($p:0,402$, $X^2:0,702$), A alleli taşıma

açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p:0,003$ $X^2:9,125$).

NAD(P)H kinon oksidoredüktaz (NQO1) gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımını değerlendirdiğimizde, hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmiştir ($p:0,154$ $X^2:2,031$). NQO1 C ve T alleli taşıma oranlarına bakıldığında ise, çalışma gruplarımızda hiç TT genotipine rastlamadığımızdan NQO1 C alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu değerlendirilememiştir. NQO1 T alleli taşıma açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,154$ $X^2:2,031$).

Myeloperoksidaz (MPO) gen polimorfizmi sonuçlarının dağılımında ise hasta ve kontrol grubunda genotip dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (Fisher's Exact Test:0,100). MPO A alleli taşıma açısından hasta grubu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir ($p:0,037$ $X^2:4,33$). MPO G alleli taşıma değerlendirildiğinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Fisher's Exact Test:0,100).

Aynı zamanda çalışmanın bir diğer ayağında, hasta ve kontrol gruplarında MnSOD genotiplerine göre SOD düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark gözlenmemiştir. Hasta grubunda MPO genotiplerine göre MPO düzeyleri incelendiğinde ilginç olarak, MPO düzeylerinin AA genotipinde en yüksek GG genotipinde ise en düşük ve AG genotipinde ise orta düzeyde olduğu gözlenmiştir. İstatistiksel açıdan incelediğimizde AA ile GG genotipleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,021$); AA ile AG arasında ise anlamlılığa yakın bir farklılık tespit edilmiştir ($p:0,07$) aynı zamanda hasta grubunda G+ ve G- arasında da anlamlı fark tespit edilmiştir ($p:0,040$). Kontrol grubunda ise genotipler arası MPO düzeylerinde herhangi bir anlamlı fark tespit edilememiştir.

Hasta grubunda genel olarak her bir enzim genotipi ile hastalıkla ilgili biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı ve her üç enzimin (MnSOD, NQO1 ve MPO) genotipleri ile yaş, ilk adet zamanı, vücut kitle indeksi (BMI), MDA, MPO, SOD, CA125,

CA19.9, CA15.3 CEA düzeyleri incelediğimizde genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Çalışmamızda MnSOD, NQO1, MPO genotip ve allellerini hastalığın evreleri ve derecesi (grade) ile karşılaştırdığımızda ise genotip ve allel dağılımı açısından herhangi bir istatistiksel anlamlılık tesbit edilememiştir.

Yaptığımız bu çalışma Türk toplumunda herhangi bir hastalık ya da kanser durumunda MnSOD, NQO1, MPO genlerindeki varyasyonların ve enzim düzeylerinin (MNSOD ve MPO) ve lipid peroksid ürünlerinin bir arada incelendiği ilk araştırmadır. Aynı zamanda Endometrium kanserinde yukarıda bahsedilen parametrelerin değerlendirildiği literatürdeki ilk araştırmadır.

KAYNAKLAR

1. Song M, Santanam N. Increased myeloperoxidase and lipid peroxide-modified protein in gynecological malignancies. *Antioxid Redox Signal* 2001; **3(6)**:1139-46.
2. Tamate K, Sengoku K, Ishikawa M. The role of superoxide dismutase in the human ovary and fallopian tube. *J Obstet Gynaecol* 1995; **21**:401-9.
3. Ishikawa M, Nakata T, Yaginuma Y, Nishiwaki K, Goishi K, Saitoh S. Expression of superoxide dismutase (SOD) in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169(3)**:730-4.
4. Sugino N, Telleria CM, Gibori G. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase in the rat corpus luteum: induction of manganese superoxide dismutase messenger ribonucleic acid by inflammatory cytokines. *Biol Reprod* 1998; **59**: 208–215.
5. Trush MA, Seed JL, Kensler TW. Oxidant-dependent metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons by phorbol ester-stimulated human polymorphonuclear leukocytes: possible link between inflammation and cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1985; **82**: 5194–5198.
6. Van Rensburg CEJ, Van Staden AM, Anderson R, Van Rensburg EJ. Hypochlorous acid potentiates hydrogen peroxide-mediated DNA-strand breaks in human mononuclear leucocytes. *Mutat Res* 1992; **265**:255–261.
7. Olson SH, Carlson MD, Ostrer H, Harlap S, Stone A, Winters M, Ambrosone CB. Genetic variants in SOD2, MPO, and NQO1, and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; **93(3)**:615-20.
8. Ames BN. Dietary carcinogenesis. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 1983; **221**:1256-64.
9. Cross C, Halliwell B, Borish ET, Pryor WE. Oxygen radicals and human diseases. *Ann Int Med* 1987; **7**:526-545.
10. Corocleanu M. Hypothesis for endometrial carcinoma carcinogenesis. Preventive prospects. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; **20**:254-8.
11. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat* 1998; **3**:35-61.
12. Fahri DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; **68(6)**:741-5.

13. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol Oncol* 1989; **32**:288-91.
14. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992; **2**:9-22.
15. Behbakht K, Yordan EL, Casey C, DeGeest K, Massad LS, Kirschner CV. Prognostic indicators of survival in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1994; **55**:363-7.
16. Kaminski PF, Podczaski ES. Premalignant and malignant conditions of the uterus. In Hernandez E, Atkinson BF editors. *Clinical Gynecologic Pathology*. Philadelphia WB Saunders, 1995, pp 287-359.
17. Irvin WP, Rice LW. Advances in the management of endometrial adenocarcinoma. *J Reprod Med* 2002; **47**:173-190.
18. Xie X, Wei-Guo L, Da-Feng Y. The value of curettage in diagnosis of endometrial hyperplazi. *Gynecol Oncol* 2002; **84**:135-9.
19. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; **15**:341-54.
20. Barakat RR. Contemporary issues in management of endometrial cancer. *Ca-A Cancer J Clin* 1998; 48:299-314.
21. Hernandez E, Houck KL. Endometrial carcinoma. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR. *Clinical Gynecology*. Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Inc.; 2006 Chapter 45, p 665-75
22. Tzonou A, Lipworth L, Kalandidi A, Trichopoulou A, Gamatsi I, Hsieh CC. Dietary factors and the risk of endometrial cancer: a case--control study in Greece. *Br J Cancer* 1996; **73**:1284-90.
23. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; **71**:3575-81.
24. Weiderpass E, Baron JA. Cigarette smoking, alcohol consumption, and endometrial cancer risk: a population-based study in Sweden. *Cancer Causes Control* 2001; **12**:239-47.
25. Kaminski PF, Podczaski ES. Bening conditions of the uterus. In Hernandez E, Atkinson BF editors. *Clinical Gynecologic Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 223-86

26. Choo Y, Naylor B. Multiple primary neoplasms of the ovary and uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 1982; **20**:327-34.
27. Zaino R, Whitney C, Brady MF. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas –a prospective clinicopathologic study of 74 cases: Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001; **83**:355-62.
28. Menko FH, Wijnen JT, Vasen HFA, Oosterwijk MH. Genetic counselling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncology* 1996; **10**:71-76.
29. Lynch HT, Lynch J. Genetic counselling for hereditary cancer. *Oncology* 1996; **10**:27-34.
30. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Lannom L, Hoover RN. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167**(5):1317-25.
31. Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology* 1996;**53**(5):354-9.
32. Jick SS, Walker AM, Jick H. Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993; **82**(6):931-6.
33. Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, Soper JT, Clarke-Pearson DL. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; **74**(3):385-94.
34. Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, Hernandez E. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991 **46**(2):97-102.
35. Halliwell B and Cutleridge JMC. Oxygen is poisinuous on introduction to oxygen toxicity and free radicals. Halliwell B, editor. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford 1995. p:21
36. Fridovich I: The Biology of oxygen radicals. *Science* 1978; **201**: 875-81.
37. Freeman AB, Crapu JD: Biology of Disease, Free Radicals and tissue injury. *Laboratory Investigations* 1985; **47** (5): 423-25.
38. Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991; **91**(3C):p.23-30.
39. Urban T, Hurbain I, Urban M, Clément A, Housset B. Oxidants and antioxidants. [Biological effects and therapeutic perspectives] *Ann Chir* 1995; **49**(5):427-34.

40. Ramanathan R, Das NP, Tan CH. Effects of gamma-linolenic acid, flavonoids, and vitamins on cytotoxicity and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1994; **16**(1):43-8.
41. Reboul E, Thap S, Perrot E, Amiot MJ, Lairon D, Borel P. Effect of the main dietary antioxidants (carotenoids, gamma-tocopherol, polyphenols, and vitamin C) on alpha-tocopherol absorption. *Eur J Clin Nutr* 2007; **61**(10):1167-73.
42. Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab* 2008; **19**(1):17-24.
43. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**(1):194S-200S.
44. Macmillan-Crow LA, Cruthirds DL. Invited review: manganese superoxide dismutase in disease. *Free Radic Res* 2001; **34**: 325–336.
45. Oberley LW, Oberley TD. Role of antioxidant enzymes in the cancer phenotype, Clerch LB, Massaro DJ Editors. *Oxygen, Gene Expression, and Cellular Function, Lung Biology in Health and Disease*, Marcel Dekker, Inc, New York; 1997;**105**, pp. 279–307.
46. Ho YS, Crapo JD. Isolation and characterization of complementary DNAs encoding human manganese-containing superoxide dismutase. *FEBS Lett*. 1988; **229**:256–260.
47. Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, Nakagawa-Hattori Y, Shimizu Y, Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **226**: 561–565.
48. Borgstahl GE, Parge HE, Hickey MJ, Johnson MJ, Boissinot M, Hallewell RA, Lepock JR, Cabelli DE, Tainer JA. Human mitochondrial manganese superoxide dismutase polymorphic variant Ile58Thr reduces activity by destabilizing the tetrameric interface. *Biochemistry* 1996; **35**:4287–4297.
49. Zhang HJ, Yan T, Oberley TD, Oberley LW. Comparison of effects of two polymorphic variants of manganese superoxide dismutase on human breast MCF-7 cancer cell phenotype. *Cancer Res* 1999; **59**:6276–6283.
50. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: occurrence and biological function. Everse J, Everse KE, Grisham MB, editors. *Peroxidases in Chemistry and Biology*. Boca Raton, FL.; CRC Press, Inc., 1991; **1**:1-35.
51. Trush MA, Kensler TW. An overview of the relationship between oxidative stress and chemical carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1991;**10**:201–9.

52. Nichols BA, Bainton DF, Farquhar MG. Differentiation of monocytes. Origin, nature, and fate of their azurophil granules. *J Cell Biol* 1971;**50**:498–515.
53. Austin GE, Lam L, Zaki SR, Chan WC, Hodge T, Hou J. Sequence comparison of putative regulatory DNA of the 5' flanking region of the myeloperoxidase gene in normal and leukemic bone marrow cells. *Leukemia* 1993; **7**:1445–1450.
54. Reynolds WF, Chang E, Douer D, Ball ED, Kanda V. An allelic association implicates myeloperoxidase in the etiology of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1997; **90**:2730–2737.
55. Nauseef WM, Cogley M, Bock S, Petrides PE. Pattern of inheritance in hereditary myeloperoxidase deficiency associated with the R569W missense mutation. *J Leukoc Biol* 1998; **63**:264–269.
56. Hoy A, Tregouet D, Leininger-Muller B, Poirier O, Maurice M, Sass C. Serum myeloperoxidase concentration in a healthy population: biological variations, familial resemblance and new genetic polymorphisms. *Eur J Hum Genet* 2001; **9**:780–786.
57. Ross D, Siegel D, Beall H, Prakash AS, Mulcahy RT, Gibson NW. DT-diaphorase in activation and detoxification of quinones. Bioreductive activation of mitomycin C. *Cancer Metastasis Rev* 1993;**12**: 83–101.
58. Li R, Bianchet MA, Talalay P, Amzel LM. The three-dimensional structure of NAD(P)H:quinone reductase, a flavoprotein involved in cancer chemoprotection and chemotherapy: mechanism of the two-electron reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; **92**: 8846–8850.
59. Knox RJ, Boland MP, Friedlos F, Coles B, Southan C, Roberts JJ. The nitroreductase enzyme in Walker cells that activates 5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide (CB 1954) to 5-(aziridin-1-yl)-4-hydroxylamino-2-nitrobenzamide is a form of NAD(P)H dehydrogenase (quinone) (EC 1.6.99.2). *Biochem Pharmacol* 1988; **37**:4671–4677.
60. Skelly JV, Sanderson MR, Suter DA, Baumann U, Read M, Gregory DS, Bennett M, Hobbs SM, Neidle S. Crystal structure of human DT-diaphorase: a model for interaction with the cytotoxic prodrug 5-(aziridin-1-yl)-2,4-dinitrobenzamide (CB1954). *J Med Chem* 1999; **42**: 4325–4330.
61. Traver RD, Horikoshi T, Danenberg KD, Stadlbauer THW, Danenberg PV, Ross D, Gibson NM. NAD(P)H: quinone oxidoreductase gene expression in human carcinoma cells: characterization of a mutation which modulates DT-diaphorase activity and mitomycin sensitivity. *Cancer Research* 1992; **52**: 797–802.

62. Pan SS, Forrest GL, Akman SA, Hu LT. NAD(P)H: quinone oxidoreductase gene expression and mitomycin C resistance developed by human colon cancer HCT 116 cells. *Cancer Research* 1995; **55**: 330–335.
63. Traver RD, Siegel D, Beall HD, Phillips RM, Gibson NW, Franklin WA, Ross D. Characterization of a polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase (DTdiaphorase). *British Journal of Cancer* 1997; **75**: 69–75.
64. Cadenas E. Antioxidant and prooxidant functions of DT-diaphorase in quinone metabolism. *Biochem Pharmacol* 1995; **49**:127– 40.
65. Egan K.M. et al. *Cancer Letters* 2003; **199**: 27–33.
66. Zieba M, Suwalski M, Kwiatkowska S, Piasecka G, Grzelewska-Rzymowska I, Stolarek R, Nowak D. Comparison of hydrogen peroxide generation and the content of lipid peroxidation products in lung cancer tissues and pulmonary parenchyma. *Respir Med* 2000; **94**: 800-805.
67. Chen X, Ding YW, Yang G, Bondoc F, Lee MJ, Yang CS. Oxidative damage in an esophageal denocarcinoma model with rats. *Carcinogenesis* 2000; **21**: 257-263.
68. Gurela A, Yilmaz HR, Tekedereli İ, Akyol O, Armutcu F, Yuce H, Akin H, Ozcelik N, Elyas H. The Ala-9Val polymorphism in the mitochondrial targeting sequence (MTS) of the manganese superoxide dismutase gene is not associated with juvenile-onset asthma. *Clinical Biochemistry* 2004; **37**:1117– 1120.
69. Ledwozym A., Michalak J., Stepień A. and Kadziolka A: A relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1986; **155**:275-84.
70. Yagi K. Lipid peroxides and human disease. *Chem Phys Lip* 1987; **45**: 337-351.
71. Wispé JR, Clark JC, Burhans MS, Kropp KE, Korfhagen TR, Whitsett JA. Synthesis and processing of the precursor for human mangano-superoxide dismutase. *Biochim Biophys Acta* 1989; **994**(1):30-6.
72. Oberley LW, Oberley TD. Role of antioxidant enzymes in cell immortalization and transformation. *Mol Cell Biochem* 1988; **84**(2):147-53.
73. Oberley LW, Buettner GR. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res* 1979; **39**(4):1141-9.
74. Li JJ, Oberley LW, St Clair DK, Ridnour LA, Oberley TD. Phenotypic changes induced in human breast cancer cells by overexpression of manganese-containing superoxide dismutase. *Oncogene*, 1995; **10**(10):1989-2000.

75. Van Landeghem GF, Tabatabaie P, Kucinkas V, Saha N, Beckman G. Ethnic variation in the mitochondrial targeting sequence polymorphism of MnSOD. *Hum Hered* 1999; **49(4)**: 190-3.
76. Rosenblum JS, Gilula NB, Lerner RA. On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; **93(9)**: 4471-3.
77. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA, Bowman E, Vena JE, Marshall JR, Graham S, Laughlin R, Nemoto T, Shields PG. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 1999; **59(3)**: 602-6.
78. Mitrunen K, Sillanpää P, Kataja V, Eskelinen M, Kosma VM, Benhamou S, Uusitupa M, Hirvonen A.: Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis* 2001; **22(5)**: 827-9.
79. Hiroi S, Harada H, Nishi H, Satoh M, Nagai R, Kimura A. Polymorphisms in the SOD2 and HLA-DRB1 genes are associated with nonfamilial idiopathic dilated cardiomyopathy in Japanese. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **261(2)**: 332-9.
80. Woodson K, Tangrea JA, Lehman TA, Modali R, Taylor KM, Snyder K, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) polymorphism, alpha-tocopherol supplementation and prostate cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study (Finland). *Cancer Causes Control* 2003; **14(6)**: 513-8.
81. Wang LI, Miller DP, Sai Y, Liu G, Su L, Wain JC, Lynch TJ, Christiani DC. Manganese superoxide dismutase alanine-to-valine polymorphism at codon 16 and lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93(23)**: 1818-21.
82. Purdie D, et al. Proceeding of the American Association for Cancer Research, 2002
83. Hung RJ, Boffetta P, Brennan P, Malaveille C, Gelatti U, Placidi D, Carta A, Hautefeuille A, Porru S. Genetic polymorphisms of MPO, COMT, MnSOD, NQO1, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 2004; **25(6)**: 973-8.
84. Stubbins MJ, Wolf CR. Additional polymorphisms and cancer. Chapter 21. *IARC Sci Publ* 1999; **(148)**:271-302.
85. Petruska JM, Mosebrook DR, Jakab GJ, Trush MA.: Myeloperoxidase-enhanced formation of (+-)-trans-7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo[a]pyrene-DNA adducts in lung tissue in vitro: a role of pulmonary inflammation in the bioactivation of a procarcinogen. *Carcinogenesis* 1992;**13(7)**: 1075-81.

86. Kadlubar FF, Butler MA, Kaderlik KR, Chou HC, Lang NP. Polymorphisms for aromatic amine metabolism in humans: relevance for human carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1992; **98**: 69-74.
87. Piedrafita FJ, Molander RB, Vansant G, Orlova EA, Pfahl M, Reynolds WF. An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP1-thyroid hormone-retinoic acid response element. *J Biol Chem* 1996; **271**(24): 14412-20.
88. Mallet WG, Mosebrook DR, Trush MA. Activation of (+/-)-trans-7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo[a]pyrene to diolepoxides by human polymorphonuclear leukocytes or myeloperoxidase. *Carcinogenesis* 1991; **12**: 521-524.
89. Culp SJ, Roberts DW, Talaska G, Lang NP, Fu PP, Lay Jr. JO. Immunochemical, 32P-postlabeling, and GC/MS detection of 4-aminobiphenyl-DNA adducts in human peripheral lung in relation to metabolic activation pathways involving pulmonary N-oxidation, conjugation, and peroxidation. *Mutat Res* 1997; **378**: 97-112.
90. Williams JA, Stone EM, Millar BC, Gusterson BA, Grover PL, Phillips DH. Determination of the enzymes responsible for activation of the heterocyclic amine 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in the human breast. *Pharmacogenetics* 1998; **8**: 519-528.
91. Kiyohara C, Yoshimasu K, Takayama K, Nakanishi Y. NQO1, MPO, and the risk of lung cancer: a HuGE review. *Genet Med*. 2005; **7**(7): 463-78.
92. Ross D, Kepa JK, Winski SL, Beall HD, Anwar A, Siegel D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. *Chem Biol Interact*. 2000; **129**(1-2): 77-97.
93. Siegel D, McGuinness SM, Winski SL, Ross D. Genotype-phenotype relationships in studies of a polymorphism in NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1. *Pharmacogenetics*. 1999; **9**(1):113-21. Erratum in: *Pharmacogenetics* 1999; **9**(3): 419.
94. Kelsey KT, Ross D, Traver RD, Christiani DC, Zuo ZF, Spitz MR, Wang M, Xu X, Lee BK, Schwartz BS, Wiencke JK. Ethnic variation in the prevalence of a common NAD(P)H quinone oxidoreductase polymorphism and its implications for anti-cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 1997; **76**(7):852-4.
95. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992; **326**(10):658-62.
96. Park SJ, Zhao H, Spitz MR, Grossman HB, Wu X. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutat Res*. 2003; **536**(1-2):131-7.

97. Schulz WA, Krummeck A, Rösinger I, Eickelmann P, Neuhaus C, Ebert T, Schmitz-Dräger BJ, Sies H. Increased frequency of a null-allele for NAD(P)H: quinone oxidoreductase in patients with urological malignancies. *Pharmacogenetics*. 1997;**7**(3): 235-9.
98. Ünlü M, Akkaya A. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları* 1999;**10**: 207-211.
99. Zima T, Spicka I, Stipek S, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with multiple myeloma. *Neoplasma* 1996; **43**: 69-73.
100. Ozkurt S, Demir S, Köseoğlu MH, Enli Y, Aslan D, Sevinç C. Akciğer kanserli hastalarda plazma malondialdehit düzeyi ve total sülfhidril içeriği. *Solunum* 2000; **2**: 96 - 99.
101. Petruzelli S, Hietanen E, Bartsch H. Pulmonary lipid in cigarette smokers and lung cancer patients. *Chest* 1990; **98**: 930-935.

HAM VERİLER

T-Test

Group Statistics				
	GRUP	N	Mean	Std. Deviation
yaş yaş	0 KONTROL	46	31,91	8,02
	1 HASTA	41	57,71	9,86
bmi BMI	0 KONTROL	45	25,50	4,23
	1 HASTA	41	31,89	6,38
boy boy	0 KONTROL	45	1,61	,06
	1 HASTA	41	1,60	,06
kilo kilo	0 KONTROL	45	65,80	10,15
	1 HASTA	41	81,00	15,06
mda	0 KONTROL	45	6,99	3,10
	1 HASTA	37	4,69	2,55
mpoelisa	0 KONTROL	45	509,96	219,58
	1 HASTA	38	509,05	234,15
sodspektro	0 KONTROL	43	172,56	187,54
	1 HASTA	25	188,17	152,96

Independent Samples Test			
		Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means
		t	p
		Lower	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	-13,445	p<0.001
bmi BMI	Equal variances assumed	-5,513	p<0.001
boy boy	Equal variances assumed	,970	,335
kilo kilo	Equal variances assumed	-5,531	p<0.001
mda	Equal variances assumed	3,612	,001

mpoelisa	Equal variances assumed	,018	,986
sodspektro	Equal variances assumed	-,353	,725

6. CROSSTABS GRUP * MNSOD

Crosstab						
			mnsod			Total
			1 VV	2 AA	3 AV	1 VV
GRUP	0 KONTROL	Count	8	10	24	42
		% within GRUP	19,0%	23,8%	57,1%	100,0%
	1 HASTA	Count	19	6	12	37
		% within GRUP	51,4%	16,2%	32,4%	100,0%
Total		Count	27	16	36	79
		% within GRUP	34,2%	20,3%	45,6%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	9,202	,010

7. GRUP * NQO

Crosstab					
			nqo		Total
			1 CC	3 CT	1 CC
GRUP	0 KONTROL	Count	29	12	41
		% within GRUP	70,7%	29,3%	100,0%
	1 HASTA	Count	21	17	38
		% within GRUP	55,3%	44,7%	100,0%
Total		Count	50	29	79
		% within GRUP	63,3%	36,7%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	2,031	,154

8. GRUP * MPO

Crosstab						
			mpo			Total
			1 AA	2 GG	3 AG	1 AA
GRUP	0 KONTROL	Count	3	20	16	39
		% within GRUP	7,7%	51,3%	41,0%	100,0%
	1 HASTA	Count	4	11	24	39
		% within GRUP	10,3%	28,2%	61,5%	100,0%
Total		Count	7	31	40	78
		% within GRUP	9,0%	39,7%	51,3%	100,0%

Chi-Square Tests

	p
Fisher	,100

9. CROSSTABS GRUP * MNSODV MNSOD V TASIMA

Crosstab					
			mnsodv mnsod v tasima		Total
			0 v-	1 v+	0 v-
GRUP	0 KONTROL	Count	10	32	42
		% within GRUP	23,8%	76,2%	100,0%
	1 HASTA	Count	6	31	37
		% within GRUP	16,2%	83,8%	100,0%
Total		Count	16	63	79
		% within GRUP	20,3%	79,7%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	,702	,402

10. GRUP * MNSODA MNSOD A TASIMA

Crosstab					
			mnsoda mnsod a tasima		Total
			0 a-	1 a+	0 a-
GRUP	0 KONTROL	Count	8	34	42
		% within GRUP	19,0%	81,0%	100,0%
	1 HASTA	Count	19	18	37
		% within GRUP	51,4%	48,6%	100,0%
Total		Count	27	52	79
		% within GRUP	34,2%	65,8%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	9,125	,003

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
	Lower	Upper	Lower
Odds Ratio for GRUP (0 KONTROL / 1 HASTA)	,223	,082	,609

11. GRUP * NQOC NQOC TAŞIMA

Crosstab				
			NQOC nqoc taşıma	Total
			1 c+	1 c+
GRUP	0 KONTROL	Count	41	41
		% within GRUP	100,0%	100,0%
	1 HASTA	Count	38	38
		% within GRUP	100,0%	100,0%
Total		Count	79	79
		% within GRUP	100,0%	100,0%

12. GRUP * NQOT NQO T TAŞIMA

Crosstab					
			NQOT nqo t taşıma		Total
			0 t-	1 t+	0 t-
GRUP	0 KONTROL	Count	29	12	41
		% within GRUP	70,7%	29,3%	100,0%
	1 HASTA	Count	21	17	38
		% within GRUP	55,3%	44,7%	100,0%
Total		Count	50	29	79
		% within GRUP	63,3%	36,7%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	2,031	,154

13. GRUP * MPOA MPO A TAŞIMA

Crosstab					
			MPOA mpo a taşıma		Total
			0 a-	1 a+	0 a-
GRUP	0 KONTROL	Count	20	19	39
		% within GRUP	51,3%	48,7%	100,0%
	1 HASTA	Count	11	28	39
		% within GRUP	28,2%	71,8%	100,0%
Total		Count	31	47	78
		% within GRUP	39,7%	60,3%	100,0%

Chi-Square Tests		
	Value	p
Pearson Chi-Square	4,336	,037

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
	Lower	Upper	Lower
Odds Ratio for GRUP (0 KONTROL / 1 HASTA)	2,679	1,048	6,849

14. GRUP * MPOG MPO G TAŞIMA

Crosstab					
			MPOG mpo g taşıma		Total
			0 g-	1 g+	0 g-
GRUP	0 KONTROL	Count	3	36	39
		% within GRUP	7,7%	92,3%	100,0%
	1 HASTA	Count	4	35	39
		% within GRUP	10,3%	89,7%	100,0%
Total		Count	7	71	78
		% within GRUP	9,0%	91,0%	100,0%

Chi-Square Tests	
	p
Fisher's Exact Test	1,000

15. GRUP = 1 HASTA MNSOD İÇİN

Descriptives(a)				
		N	Mean	Std. Deviation
		Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
yaş yaş	1 VV	19	57,84	10,145
	2 AA	6	56,50	11,879
	3 AV	12	58,50	7,740
	Total	37	57,84	9,477
bmi BMI	1 VV	19	32,5737	8,27204
	2 AA	6	32,1796	4,44571
	3 AV	12	30,4822	3,59720
	Total	37	31,8314	6,46761
boy boy	1 VV	19	1,5968	,05755
	2 AA	6	1,6317	,06338
	3 AV	12	1,5733	,05581
	Total	37	1,5949	,05956
kilo kilo	1 VV	19	82,5211	18,33856
	2 AA	6	85,1667	7,38693
	3 AV	12	75,6667	11,21147
	Total	37	80,7270	15,08831
mda	1 VV	17	4,78876	3,367090
	2 AA	6	4,99200	1,912305
	3 AV	11	4,36364	1,676218
	Total	34	4,68709	2,638082
mpoelisa	1 VV	18	550,2222	229,63182
	2 AA	6	444,6667	126,37510
	3 AV	12	524,3333	274,31347
	Total	36	524,0000	230,16417

sodspektro	1 VV	14	182,5057	159,85375
	2 AA	3	143,7600	77,64545
	3 AV	6	172,3833	147,77643
	Total	23	174,8113	144,15832
iazaman ilk adet zamanı	1 VV	13	13,08	1,847
	2 AA	4	14,50	,577
	3 AV	6	13,50	,548
	Total	23	13,43	1,502
ca125 ca125 değeri	1 VV	17	22,9988	16,81324
	2 AA	5	15,9180	5,11963
	3 AV	9	58,3411	122,55704
	Total	31	32,1174	66,75937
ca19.9 ca19.9 değeri	1 VV	11	200,8127	613,17305
	2 AA	3	38,8333	40,58969
	3 AV	8	156,9400	341,28662
	Total	22	162,7709	470,09195
ca15.3 ca15.3 değeri	1 VV	7	15,2857	5,81763
	2 AA	0	.	.
	3 AV	5	29,4760	25,28186
	Total	12	21,1983	17,44360
cea cea değeri	1 VV	9	2,3559	1,84109
	2 AA	2	2,2750	,60104
	3 AV	4	7,3000	9,56347
	Total	15	3,6635	5,16858
a GRUP = 1 HASTA				

16. GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)				
	nqo	N	Mean	Std. Deviation
yaş yaş	1 CC	21	57,81	10,269
	3 CT	17	58,76	9,947
bmi BMI	1 CC	21	33,7719	7,75564
	3 CT	17	30,1900	3,79492
boy boy	1 CC	21	1,6000	,05639
	3 CT	17	1,5906	,06036
kilo kilo	1 CC	21	86,0000	17,46139
	3 CT	17	76,3471	10,06033
mda	1 CC	19	5,11332	2,963471
	3 CT	15	4,27520	2,087505
mpoelisa	1 CC	21	524,1905	236,53998
	3 CT	15	491,7333	244,45609
sodspektro	1 CC	16	173,8156	146,93942
	3 CT	7	254,5529	171,14635
iazaman ilk adet zamanı	1 CC	16	13,56	1,413
	3 CT	9	12,44	2,007
ca125 ca125 değeri	1 CC	18	21,8400	16,21011
	3 CT	13	47,2631	101,64261
ca19.9 ca19.9 değeri	1 CC	15	156,0027	524,15812
	3 CT	8	154,8900	342,28532
ca15.3 ca15.3 değeri	1 CC	9	13,6556	6,62743
	3 CT	4	33,4200	27,36852
cea cea değeri	1 CC	10	2,3853	1,73508
	3 CT	5	6,0000	8,78948
a GRUP = 1 HASTA				

Independent Samples Test(a)		
	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means
	t	p
	Lower	Lower
yaş yaş	-,289	,774
bmi BMI	1,740	,090
boy boy	,496	,623
kilo kilo	2,133	,040
iazaman ilk adet zamanı	1,632	,116
a GRUP = 1 HASTA		

17. ONEWAY GRUP = 1 HASTA

Descriptives(a)				
		N	Mean	Std. Deviation
		Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
yaş yaş	1 AA	4	65,00	12,490
	2 GG	11	55,91	5,974
	3 AG	24	56,67	10,399
	Total	39	57,31	9,707
bmi BMI	1 AA	4	29,6226	3,24497
	2 GG	11	30,7010	8,26682
	3 AG	24	32,5735	6,06052
	Total	39	31,7427	6,50154
boy boy	1 AA	4	1,6150	,04509
	2 GG	11	1,5891	,08117
	3 AG	24	1,5954	,05073
	Total	39	1,5956	,05920
kilo kilo	1 AA	4	76,9750	4,38207
	2 GG	11	77,1818	18,39466
	3 AG	24	82,6667	14,49938
	Total	39	80,5359	15,00878
mda	1 AA	3	4,22400	,665108
	2 GG	11	4,50336	3,758742
	3 AG	21	4,77257	2,108756
	Total	35	4,64094	2,613296
mpoelisa	1 AA	3	778,6667	136,84054
	2 GG	11	424,7273	201,29038
	3 AG	23	521,3913	239,21571
	Total	37	513,5135	235,73875
sodspektro	1 AA	1	42,9500	.

	2 GG	6	120,7933	89,02779
	3 AG	17	221,0365	168,66250
	Total	24	188,5554	156,24240
iazaman ilk adet zamanı	1 AA	3	12,00	2,646
	2 GG	5	13,00	1,732
	3 AG	17	13,53	1,505
	Total	25	13,24	1,690
ca125 ca125 değeri	1 AA	3	13,2267	7,30877
	2 GG	10	23,9420	16,92576
	3 AG	19	38,9600	84,47930
	Total	32	31,8544	65,69064
ca19.9 ca19.9 değeri	1 AA	1	18,0000	.
	2 GG	6	364,1583	825,75818
	3 AG	16	86,3756	244,79391
	Total	23	155,8678	460,47542
ca15.3 ca15.3 değeri	1 AA	0	.	.
	2 GG	4	17,4025	9,81115
	3 AG	8	23,0962	20,60459
	Total	12	21,1983	17,44360
cea cea değeri	1 AA	0	.	.
	2 GG	5	3,3980	1,65228
	3 AG	11	3,4966	6,10269
	Total	16	3,4658	5,05557
a GRUP = 1 HASTA				

18. NPAR TESTS GRUP = 1 HASTA KRUSKAL-WALLIS TEST

Ranks(a)		
	mnsod	N
mda	1 VV	17
	2 AA	6
	3 AV	11
	Total	34
mpoelisa	1 VV	18
	2 AA	6
	3 AV	12
	Total	36
sodspektro	1 VV	14
	2 AA	3
	3 AV	6
	Total	23
a GRUP = 1 HASTA		

Test Statistics(a,b,c)			
	mda	mpoelisa	sodspektro
Chi-Square	1,036	,936	,011
p	,596	,626	,995
a Kruskal Wallis Test			
b Grouping Variable: mnsod			
c GRUP = 1 HASTA			

19. NPAR TESTS GRUP = 1 HASTA MANN-WHITNEY TEST

Ranks(a)		
	nqo	N
sodspektro	1 CC	16
	3 CT	7
	Total	23
mda	1 CC	19
	3 CT	15
	Total	34
mpoelisa	1 CC	21
	3 CT	15
	Total	36
ca125 ca125 değeri	1 CC	18
	3 CT	13
	Total	31
ca19.9 ca19.9 değeri	1 CC	15
	3 CT	8
	Total	23
ca15.3 ca15.3 değeri	1 CC	9
	3 CT	4
	Total	13
cea cea değeri	1 CC	10
	3 CT	5
	Total	15
a GRUP = 1 HASTA		

Test Statistics(b,c)							
	sodspektro	mda	mpoelisa	ca125 ca125	ca19.9 ca19.9	ca15.3 ca15.3	cea cea

20. GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(b)					
	mnsodv mnsod v tasıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	0 v-	6	56,50	11,879	4,849
	1 v+	31	58,10	9,156	1,644
bmi BMI	0 v-	6	32,1796	4,44571	1,81495
	1 v+	31	31,7641	6,84639	1,22965
boy boy	0 v-	6	1,6317	,06338	,02587
	1 v+	31	1,5877	,05714	,01026
kilo kilo	0 v-	6	85,1667	7,38693	3,01570
	1 v+	31	79,8677	16,10556	2,89264
mda	0 v-	6	4,99200	1,912305	,780695
	1 v+	28	4,62175	2,793517	,527925
mpoelisa	0 v-	6	444,6667	126,37510	51,59242
	1 v+	30	539,8667	244,17175	44,57946
sodspektro	0 v-	3	143,7600	77,64545	44,82862
	1 v+	20	179,4690	152,49014	34,09783
iazaman ilk adet zamanı	0 v-	4	14,50	,577	,289
	1 v+	19	13,21	1,548	,355
ca125 ca125 değeri	0 v-	5	15,9180	5,11963	2,28957
	1 v+	26	35,2327	72,67328	14,25240
ca19.9 ca19.9 değeri	0 v-	3	38,8333	40,58969	23,43447
	1 v+	19	182,3400	504,64854	115,77432
ca15.3 ca15.3 değeri	0 v-	0(a)	.	.	.
	1 v+	12	21,1983	17,44360	5,03553
cea cea değeri	0 v-	2	2,2750	,60104	,42500
	1 v+	13	3,8772	5,54668	1,53837
a t cannot be computed because at least one of the groups is empty.					

b GRUP = 1 HASTA

21. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	mnsoda mnsod a tasıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	0 a-	19	57,84	10,145	2,327
	1 a+	18	57,83	9,011	2,124
bmi BMI	0 a-	19	32,5737	8,27204	1,89774
	1 a+	18	31,0480	3,85536	,90872
boy boy	0 a-	19	1,5968	,05755	,01320
	1 a+	18	1,5928	,06323	,01490
kilo kilo	0 a-	19	82,5211	18,33856	4,20715
	1 a+	18	78,8333	10,89117	2,56707
mda	0 a-	17	4,78876	3,367090	,816639
	1 a+	17	4,58541	1,730508	,419710
mpoelisa	0 a-	18	550,2222	229,63182	54,12474
	1 a+	18	497,7778	234,26570	55,21696
sodspektro	0 a-	14	182,5057	159,85375	42,72271
	1 a+	9	162,8422	123,93828	41,31276
iazaman ilk adet zamanı	0 a-	13	13,08	1,847	,512
	1 a+	10	13,90	,738	,233
ca125 ca125 değeri	0 a-	17	22,9988	16,81324	4,07781
	1 a+	14	43,1900	98,46963	26,31712
ca19.9 ca19.9 değeri	0 a-	11	200,8127	613,17305	184,87863
	1 a+	11	124,7291	291,38729	87,85657
ca15.3 ca15.3 değeri	0 a-	7	15,2857	5,81763	2,19886
	1 a+	5	29,4760	25,28186	11,30639
cea cea değeri	0 a-	9	2,3559	1,84109	,61370
	1 a+	6	5,6250	7,85377	3,20629
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)		
	Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means
	t	p
	Lower	Lower
yaş yaş	,003	,998
bmi BMI	,725	,475
boy boy	,205	,839
kilo kilo	,738	,465
mda	,221	,827
mpoelisa	,678	,502
sodspektro	,313	,758
iazaman ilk adet zamanı	-1,325	,200
ca125 ca125 değeri	-,834	,411
ca19.9 ca19.9 değeri	,372	,714
ca15.3 ca15.3 değeri	-1,232	,281
cea cea değeri	-1,221	,244
a GRUP = 1 HASTA		

Warnings
No statistics are computed for a split file in the Independent Samples table. The split file is: GRUP=1 HASTA.

22. GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(b)					
	NQOC nqoc taşıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	38	58,24	10,001	1,622
bmi BMI	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	38	32,1695	6,48066	1,05130
boy boy	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	38	1,5958	,05759	,00934
kilo kilo	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	38	81,6816	15,23931	2,47214
mda	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	34	4,74356	2,611017	,447786
mpoelisa	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	36	510,6667	236,93664	39,48944
sodspektro	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	23	198,3878	155,41098	32,40543
iazaman ilk adet zamanı	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	25	13,16	1,700	,340
ca125 ca125 değeri	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	31	32,5013	66,66345	11,97311
ca19.9 ca19.9 değeri	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	23	155,6157	460,55823	96,03303
ca15.3 ca15.3 değeri	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	13	19,7369	17,51248	4,85709
cea cea değeri	0 c-	0(a)	.	.	.
	1 c+	15	3,5902	5,20761	1,34460
a t cannot be computed because at least one of the groups is empty.					

b GRUP = 1 HASTA

23. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	NQOT nqo t taşıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	0 t-	21	57,81	10,269	2,241
	1 t+	17	58,76	9,947	2,412
bmi BMI	0 t-	21	33,7719	7,75564	1,69242
	1 t+	17	30,1900	3,79492	,92040
boy boy	0 t-	21	1,6000	,05639	,01231
	1 t+	17	1,5906	,06036	,01464
kilo kilo	0 t-	21	86,0000	17,46139	3,81039
	1 t+	17	76,3471	10,06033	2,43999
mda	0 t-	19	5,11332	2,963471	,679867
	1 t+	15	4,27520	2,087505	,538991
mpoelisa	0 t-	21	524,1905	236,53998	51,61726
	1 t+	15	491,7333	244,45609	63,11829
sodspektro	0 t-	16	173,8156	146,93942	36,73486
	1 t+	7	254,5529	171,14635	64,68724
iazaman ilk adet zamanı	0 t-	16	13,56	1,413	,353
	1 t+	9	12,44	2,007	,669
ca125 ca125 değeri	0 t-	18	21,8400	16,21011	3,82076
	1 t+	13	47,2631	101,64261	28,19059
ca19.9 ca19.9 değeri	0 t-	15	156,0027	524,15812	135,33704
	1 t+	8	154,8900	342,28532	121,01614
ca15.3 ca15.3 değeri	0 t-	9	13,6556	6,62743	2,20914
	1 t+	4	33,4200	27,36852	13,68426
cea cea değeri	0 t-	10	2,3853	1,73508	,54868
	1 t+	5	6,0000	8,78948	3,93078
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	,014	,907	-,289	36	,774	-,955	3,304	-7,656	5,746
	Equal variances not assumed			-,290	34,798	,773	-,955	3,293	-7,641	5,731
bmi BMI	Equal variances assumed	7,906	,008	1,740	36	,090	3,58199	2,05870	-,59325	7,75723
	Equal variances not assumed			1,859	30,270	,073	3,58199	1,92651	-,35099	7,51497
boy boy	Equal variances assumed	,015	,903	,496	36	,623	,00941	,01898	-,02909	,04791
	Equal variances not assumed			,492	33,299	,626	,00941	,01912	-,02948	,04831
kilo kilo	Equal variances assumed	5,964	,020	2,021	36	,051	9,65294	4,77684	-,03494	19,34083
	Equal variances not assumed			2,133	32,859	,040	9,65294	4,52466	,44594	18,85994

mda	Equal variances assumed	1,218	,278	,927	32	,361	,838116	,903753	-1,002769	2,679000
	Equal variances not assumed			,966	31,658	,341	,838116	,867601	-,929878	2,606109
mpoelisa	Equal variances assumed	,043	,837	,400	34	,691	32,45714	81,07774	- 132,31266	197,22694
	Equal variances not assumed			,398	29,691	,693	32,45714	81,53686	- 134,13594	199,05022
sodspektro	Equal variances assumed	,337	,568	-1,155	21	,261	-80,73723	69,89767	- 226,09740	64,62293
	Equal variances not assumed			-1,085	10,075	,303	-80,73723	74,39011	- 246,32207	84,84761
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	1,075	,311	1,632	23	,116	1,118	,685	-,299	2,535
	Equal variances not assumed			1,478	12,561	,164	1,118	,756	-,522	2,758
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	3,885	,058	-1,050	29	,303	-25,42308	24,22294	-74,96456	24,11841
	Equal variances not assumed			-,894	12,442	,388	-25,42308	28,44833	-87,16335	36,31720
ca19.9 ca19.9	Equal variances	,055	,816	,005	21	,996	1,11267	206,37602	- 428,06976	430,29509

24. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	MPOA mpo a taşıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	0 a-	11	55,91	5,974	1,801
	1 a+	28	57,86	10,875	2,055
bmi BMI	0 a-	11	30,7010	8,26682	2,49254
	1 a+	28	32,1519	5,79346	1,09486
boy boy	0 a-	11	1,5891	,08117	,02447
	1 a+	28	1,5982	,04967	,00939
kilo kilo	0 a-	11	77,1818	18,39466	5,54620
	1 a+	28	81,8536	13,61373	2,57275
mda	0 a-	11	4,50336	3,758742	1,133303
	1 a+	24	4,70400	1,984853	,405156
mpoelisa	0 a-	11	424,7273	201,29038	60,69133
	1 a+	26	551,0769	242,65546	47,58865
sodspektro	0 a-	6	120,7933	89,02779	36,34544
	1 a+	18	211,1428	168,92488	39,81598
iazaman ilk adet zamanı	0 a-	5	13,00	1,732	,775
	1 a+	20	13,30	1,720	,385
ca125 ca125 değeri	0 a-	10	23,9420	16,92576	5,35239
	1 a+	22	35,4509	78,76550	16,79286
ca19.9 ca19.9 değeri	0 a-	6	364,1583	825,75818	337,11436
	1 a+	17	82,3535	237,60012	57,62649
ca15.3 ca15.3 değeri	0 a-	4	17,4025	9,81115	4,90558
	1 a+	8	23,0962	20,60459	7,28482
cea cea değeri	0 a-	5	3,3980	1,65228	,73892
	1 a+	11	3,4966	6,10269	1,84003
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	3,798	,059	-,559	37	,580	-1,948	3,486	-9,011	5,115
	Equal variances not assumed			-,713	32,552	,481	-1,948	2,733	-7,511	3,615
bmi BMI	Equal variances assumed	,241	,626	-,622	37	,538	-1,45094	2,33241	-6,17685	3,27497
	Equal variances not assumed			-,533	14,038	,602	-1,45094	2,72240	-7,28845	4,38657
boy boy	Equal variances assumed	6,623	,014	-,428	37	,671	-,00912	,02129	-,05227	,03402
	Equal variances not assumed			-,348	13,054	,733	-,00912	,02621	-,06573	,04748
kilo kilo	Equal variances assumed	1,149	,291	-,872	37	,389	-4,67175	5,35767	-15,52743	6,18392
	Equal variances not assumed			-,764	14,518	,457	-4,67175	6,11387	-17,74096	8,39746

mda	Equal variances assumed	2,799	,104	-,208	33	,837	-,200636	,965204	-2,164358	1,763086
	Equal variances not assumed			-,167	12,630	,870	-,200636	1,203548	-2,808513	2,407240
mpoelisa	Equal variances assumed	,652	,425	-1,517	35	,138	- 126,34965	83,29931	- 295,45624	42,75694
	Equal variances not assumed			-1,638	22,652	,115	- 126,34965	77,12404	- 286,02876	33,32946
sodspektro	Equal variances assumed	1,894	,183	-1,241	22	,228	-90,34944	72,80354	- 241,33475	60,63586
	Equal variances not assumed			-1,676	17,001	,112	-90,34944	53,91014	- 204,08956	23,39067
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	,000	1,000	-,348	23	,731	-,300	,861	-2,081	1,481
	Equal variances not assumed			-,347	6,136	,740	-,300	,865	-2,405	1,805
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	,887	,354	-,453	30	,653	-11,50891	25,38073	-63,34327	40,32546
	Equal variances not assumed			-,653	24,884	,520	-11,50891	17,62522	-47,81729	24,79947
ca19.9 ca19.9	Equal variances	8,625	,008	1,310	21	,204	281,80480	215,19193	-	729,32093

165,71132

25. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(b)					
	MPOG mpo g taşıma	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	0 g-	4	65,00	12,490	6,245
	1 g+	35	56,43	9,153	1,547
bmi BMI	0 g-	4	29,6226	3,24497	1,62249
	1 g+	35	31,9850	6,76200	1,14299
boy boy	0 g-	4	1,6150	,04509	,02255
	1 g+	35	1,5934	,06073	,01026
kilo kilo	0 g-	4	76,9750	4,38207	2,19103
	1 g+	35	80,9429	15,76098	2,66409
mda	0 g-	3	4,22400	,665108	,384000
	1 g+	32	4,68003	2,728237	,482289
mpoelisa	0 g-	3	778,6667	136,84054	79,00492
	1 g+	34	490,1176	229,20413	39,30818
sodspektro	0 g-	1	42,9500	.	.
	1 g+	23	194,8861	156,57500	32,64814
iazaman ilk adet zamanı	0 g-	3	12,00	2,646	1,528
	1 g+	22	13,41	1,532	,327
ca125 ca125 değeri	0 g-	3	13,2267	7,30877	4,21972
	1 g+	29	33,7814	68,79513	12,77493
ca19.9 ca19.9 değeri	0 g-	1	18,0000	.	.
	1 g+	22	162,1345	470,30669	100,26972
ca15.3 ca15.3 değeri	0 g-	0(a)	.	.	.
	1 g+	12	21,1983	17,44360	5,03553
cea cea değeri	0 g-	0(a)	.	.	.
	1 g+	16	3,4658	5,05557	1,26389
a t cannot be computed because at least one of the groups is empty.					

b GRUP = 1 HASTA

26. NPAR TESTS GRUP = 1 HASTA MANN-WHITNEY TEST

Ranks(b)		
	mnsod v mnsod v taşıma	N
yaş yaş	0 v-	6
	1 v+	31
	Total	37
bmi BMI	0 v-	6
	1 v+	31
	Total	37
boy boy	0 v-	6
	1 v+	31
	Total	37
kilo kilo	0 v-	6
	1 v+	31
	Total	37
mda	0 v-	6
	1 v+	28
	Total	34
mpoelisa	0 v-	6
	1 v+	30
	Total	36
sodspektro	0 v-	3
	1 v+	20
	Total	23
iazaman ilk adet zamanı	0 v-	4
	1 v+	19
	Total	23
ca125 ca125 değeri	0 v-	5

27. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	DM tip II diabet	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	,00 yok	26	56,27	10,106	1,982
	1,00 var	15	60,20	9,213	2,379
bmi BMI	,00 yok	26	31,2352	6,05243	1,18698
	1,00 var	15	33,0154	6,98633	1,80386
boy boy	,00 yok	26	1,6054	,06002	,01177
	1,00 var	15	1,5800	,05880	,01518
kilo kilo	,00 yok	26	80,3077	14,86141	2,91456
	1,00 var	15	82,1933	15,84084	4,09009
mda	,00 yok	23	4,25743	2,265531	,472396
	1,00 var	14	5,40343	2,902907	,775834
mpoelisa	,00 yok	25	519,6800	239,12875	47,82575
	1,00 var	13	488,6154	232,37238	64,44850
sodspektro	,00 yok	18	162,7194	146,68965	34,57508
	1,00 var	7	253,6200	160,26469	60,57436
iazaman ilk adet zamanı	,00 yok	18	13,39	1,378	,325
	1,00 var	9	13,00	2,236	,745
ca125 ca125 değeri	,00 yok	20	18,7220	10,66274	2,38426
	1,00 var	13	50,3923	101,72064	28,21223
ca19.9 ca19.9 değeri	,00 yok	14	18,6864	16,68542	4,45937
	1,00 var	10	333,1550	675,38009	213,57394
ca15.3 ca15.3 değeri	,00 yok	5	16,1600	5,86583	2,62328
	1,00 var	8	21,9725	22,16386	7,83611
cea cea değeri	,00 yok	9	1,6481	1,29167	,43056
	1,00 var	7	5,8029	7,09537	2,68180
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	,148	,703	-1,238	39	,223	-3,931	3,176	-10,354	2,493
	Equal variances not assumed			-1,270	31,642	,214	-3,931	3,096	-10,240	2,379
bmi BMI	Equal variances assumed	,050	,824	-,857	39	,396	-1,78020	2,07620	-5,97970	2,41930
	Equal variances not assumed			-,824	26,017	,417	-1,78020	2,15936	-6,21869	2,65829
boy boy	Equal variances assumed	,002	,969	1,314	39	,197	,02538	,01932	-,01369	,06446
	Equal variances not assumed			1,321	29,849	,196	,02538	,01921	-,01385	,06462
kilo kilo	Equal variances assumed	,001	,971	-,382	39	,704	-1,88564	4,93494	-11,86749	8,09621
	Equal variances not assumed			-,375	27,812	,710	-1,88564	5,02230	-12,17649	8,40520

mda	Equal variances assumed	,737	,396	-1,341	35	,189	-1,145994	,854618	-2,880960	,588972
	Equal variances not assumed			-1,262	22,591	,220	-1,145994	,908337	-3,026916	,734928
mpoelisa	Equal variances assumed	,061	,807	,383	36	,704	31,06462	81,00495	- 133,22105	195,35028
	Equal variances not assumed			,387	25,056	,702	31,06462	80,25529	- 134,20548	196,33471
sodspektro	Equal variances assumed	,064	,803	-1,357	23	,188	-90,90056	66,97085	- 229,44031	47,63919
	Equal variances not assumed			-1,303	10,166	,221	-90,90056	69,74732	- 245,96478	64,16366
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	3,750	,064	,560	25	,580	,389	,694	-1,041	1,819
	Equal variances not assumed			,478	11,137	,642	,389	,813	-1,398	2,176
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	5,915	,021	-1,393	31	,174	-31,67031	22,74231	-78,05355	14,71294
	Equal variances not assumed			-1,119	12,172	,285	-31,67031	28,31280	-93,26226	29,92165
ca19.9 ca19.9	Equal variances	15,224	,001	-1,757	22	,093	-	178,93328	-	56,61634
							314,46857	685,55348		

28. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	HT hipertansiyon	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	,00 yok	19	54,63	10,062	2,308
	1,00 var	22	60,36	9,079	1,936
bmi BMI	,00 yok	19	28,9657	5,04441	1,15727
	1,00 var	22	34,4090	6,43343	1,37161
boy boy	,00 yok	19	1,5911	,05962	,01368
	1,00 var	22	1,6005	,06160	,01313
kilo kilo	,00 yok	19	73,1579	12,17129	2,79229
	1,00 var	22	87,7682	14,18522	3,02430
mda	,00 yok	16	4,00806	2,432448	,608112
	1,00 var	21	5,21143	2,568990	,560600
mpoelisa	,00 yok	18	470,4444	254,46651	59,97833
	1,00 var	20	543,8000	214,82125	48,03549
sodspektro	,00 yok	12	206,0525	163,91949	47,31948
	1,00 var	13	171,6662	146,80296	40,71581
iazaman ilk adet zamanı	,00 yok	13	13,23	1,481	,411
	1,00 var	14	13,29	1,899	,507
ca125 ca125 değeri	,00 yok	15	18,7967	11,95009	3,08550
	1,00 var	18	41,5328	86,77186	20,45232
ca19.9 ca19.9 değeri	,00 yok	11	20,7282	18,31313	5,52162
	1,00 var	13	258,8577	601,69897	166,88127
ca15.3 ca15.3 değeri	,00 yok	3	16,3667	2,13854	1,23468
	1,00 var	10	20,7480	20,07430	6,34805
cea cea değeri	,00 yok	7	1,7719	1,32982	,50263
	1,00 var	9	4,7833	6,49097	2,16366
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	,002	,964	-1,917	39	,063	-5,732	2,990	-11,779	,315
	Equal variances not assumed			-1,903	36,672	,065	-5,732	3,013	-11,838	,374
bmi BMI	Equal variances assumed	,525	,473	-2,979	39	,005	-5,44324	1,82700	-9,13871	-1,74778
	Equal variances not assumed			-3,033	38,675	,004	-5,44324	1,79460	-9,07414	-1,81235
boy boy	Equal variances assumed	,013	,909	-,495	39	,624	-,00940	,01901	-,04785	,02905
	Equal variances not assumed			-,496	38,466	,623	-,00940	,01896	-,04777	,02897
kilo kilo	Equal variances assumed	,197	,660	-3,509	39	,001	-14,61029	4,16341	-23,03157	-6,18900
	Equal variances not assumed			-3,549	39,000	,001	-14,61029	4,11622	-22,93612	-6,28445

mda	Equal variances assumed	,016	,899	-1,444	35	,158	-1,203366	,833381	-2,895220	,488488
	Equal variances not assumed			-1,455	33,294	,155	-1,203366	,827086	-2,885522	,478789
mpoelisa	Equal variances assumed	,040	,843	-,963	36	,342	-73,35556	76,14838	- 227,79163	81,08052
	Equal variances not assumed			-,955	33,478	,347	-73,35556	76,84275	- 229,60848	82,89737
sodspektro	Equal variances assumed	,577	,455	,553	23	,585	34,38635	62,13965	-94,15931	162,93200
	Equal variances not assumed			,551	22,175	,587	34,38635	62,42524	-95,01636	163,78905
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	1,860	,185	-,083	25	,934	-,055	,659	-1,412	1,302
	Equal variances not assumed			-,084	24,309	,934	-,055	,653	-1,401	1,291
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	2,880	,100	-1,004	31	,323	-22,73611	22,63931	-68,90928	23,43706
	Equal variances not assumed			-1,099	17,771	,286	-22,73611	20,68376	-66,23117	20,75894
ca19.9 ca19.9	Equal variances	7,880	,010	-1,308	22	,205	-	182,12255	-	139,56953
							238,12951	615,82855		

29. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	Hiperkol hiperkolesterolemi	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	,00 yok	34	57,32	9,889	1,696
	1,00 yok	7	59,57	10,261	3,878
bmi BMI	,00 yok	34	31,5703	6,36071	1,09085
	1,00 yok	7	33,4223	6,76043	2,55520
boy boy	,00 yok	34	1,5956	,06001	,01029
	1,00 yok	7	1,5986	,06543	,02473
kilo kilo	,00 yok	34	80,0559	14,47684	2,48276
	1,00 yok	7	85,5714	18,14623	6,85863
mda	,00 yok	31	4,75668	2,730899	,490484
	1,00 yok	6	4,35200	1,366666	,557939
mpoelisa	,00 yok	32	527,5000	242,98095	42,95337
	1,00 yok	6	410,6667	160,87096	65,67530
sodspektro	,00 yok	20	192,8015	169,90358	37,99159
	1,00 yok	5	169,6520	52,28842	23,38409
iazaman ilk adet zamanı	,00 yok	22	13,45	1,503	,320
	1,00 yok	5	12,40	2,302	1,030
ca125 ca125 değeri	,00 yok	27	34,7830	71,29372	13,72048
	1,00 yok	6	15,0667	5,77535	2,35778
ca19.9 ca19.9 değeri	,00 yok	19	180,9926	505,10913	115,87998
	1,00 yok	5	30,8600	31,89997	14,26610
ca15.3 ca15.3 değeri	,00 yok	10	22,8780	18,65956	5,90067
	1,00 yok	3	9,2667	7,71643	4,45508
cea cea değeri	,00 yok	13	3,8541	5,57433	1,54604
	1,00 yok	3	1,7833	,16073	,09280
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	,096	,759	-,544	39	,589	-2,248	4,129	-10,599	6,103
	Equal variances not assumed			-,531	8,458	,609	-2,248	4,233	-11,918	7,422
bmi BMI	Equal variances assumed	,082	,776	-,695	39	,491	-1,85201	2,66623	-7,24497	3,54094
	Equal variances not assumed			-,667	8,336	,523	-1,85201	2,77831	-8,21413	4,51011
boy boy	Equal variances assumed	,184	,671	-,118	39	,907	-,00298	,02527	-,05409	,04812
	Equal variances not assumed			-,111	8,213	,914	-,00298	,02679	-,06447	,05851
kilo kilo	Equal variances assumed	,591	,447	-,880	39	,384	-5,51555	6,26710	-18,19195	7,16085
	Equal variances not assumed			-,756	7,652	,472	-5,51555	7,29417	-22,47019	11,43910

mda	Equal variances assumed	1,654	,207	,352	35	,727	,404677	1,150950	-1,931876	2,741231
	Equal variances not assumed			,545	14,292	,594	,404677	,742880	-1,185595	1,994950
mpoelisa	Equal variances assumed	1,987	,167	1,126	36	,268	116,83333	103,79511	-93,67291	327,33958
	Equal variances not assumed			1,489	9,900	,168	116,83333	78,47443	-58,25784	291,92451
sodspektro	Equal variances assumed	5,334	,030	,297	23	,769	23,14950	77,97809	- 138,16047	184,45947
	Equal variances not assumed			,519	21,480	,609	23,14950	44,61140	-69,49902	115,79802
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	1,336	,259	1,284	25	,211	1,055	,821	-,636	2,745
	Equal variances not assumed			,978	4,804	,375	1,055	1,078	-1,752	3,861
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	,953	,336	,669	31	,509	19,71630	29,48699	-40,42281	79,85541
	Equal variances not assumed			1,416	27,434	,168	19,71630	13,92159	-8,82733	48,25992
ca19.9 ca19.9	Equal variances	1,924	,179	,653	22	,520	150,13263	229,74514	- 326,32962	626,59489

30. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	kanser kanser	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	,00 yok	35	58,46	9,494	1,605
	1,00 var	6	53,33	11,742	4,794
bmi BMI	,00 yok	35	32,1055	6,57178	1,11083
	1,00 var	6	30,6090	5,46618	2,23156
boy boy	,00 yok	35	1,5934	,05861	,00991
	1,00 var	6	1,6117	,07223	,02949
kilo kilo	,00 yok	35	81,3686	15,83616	2,67680
	1,00 var	6	78,8333	10,08795	4,11839
mda	,00 yok	32	4,87203	2,677196	,473266
	1,00 var	5	3,53280	,993959	,444512
mpoelisa	,00 yok	33	492,1212	237,35519	41,31823
	1,00 var	5	620,8000	196,15096	87,72138
sodspektro	,00 yok	21	195,7219	152,55807	33,29090
	1,00 var	4	148,5325	171,84851	85,92426
iazaman ilk adet zamanı	,00 yok	23	13,39	1,559	,325
	1,00 var	4	12,50	2,380	1,190
ca125 ca125 değeri	,00 yok	29	19,3738	11,41006	2,11879
	1,00 var	4	116,9250	179,93650	89,96825
ca19.9 ca19.9 değeri	,00 yok	21	122,0548	442,17484	96,49046
	1,00 var	3	343,3367	568,69063	328,33369
ca15.3 ca15.3 değeri	,00 yok	12	15,3258	7,65649	2,21024
	1,00 var	1	72,6700	.	.
cea cea değeri	,00 yok	13	2,4646	1,52726	,42358
	1,00 var	3	7,8043	11,95600	6,90280
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	,048	,828	1,182	39	,244	5,124	4,335	-3,645	13,892
	Equal variances not assumed			1,014	6,172	,349	5,124	5,055	-7,162	17,410
bmi BMI	Equal variances assumed	,293	,591	,526	39	,602	1,49644	2,84585	-4,25984	7,25271
	Equal variances not assumed			,600	7,715	,566	1,49644	2,49275	-4,28900	7,28188
boy boy	Equal variances assumed	1,138	,293	-,682	39	,499	-,01824	,02674	-,07233	,03586
	Equal variances not assumed			-,586	6,181	,578	-,01824	,03111	-,09382	,05734
kilo kilo	Equal variances assumed	2,395	,130	,377	39	,708	2,53524	6,72552	-11,06841	16,13888
	Equal variances not assumed			,516	9,858	,617	2,53524	4,91186	-8,43046	13,50093

mda	Equal variances assumed	2,051	,161	1,096	35	,281	1,339231	1,222352	-1,142274	3,820737
	Equal variances not assumed			2,063	15,619	,056	1,339231	,649286	-,039929	2,718391
mpoelisa	Equal variances assumed	,399	,532	-1,150	36	,258	- 128,67879	111,88213	-355,58627	98,22869
	Equal variances not assumed			-1,327	5,935	,233	- 128,67879	96,96513	-366,57308	109,21550
sodspektro	Equal variances assumed	,113	,739	,557	23	,583	47,18940	84,67413	-127,97237	222,35118
	Equal variances not assumed			,512	3,955	,636	47,18940	92,14804	-209,80893	304,18774
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	1,092	,306	,980	25	,337	,891	,910	-,982	2,765
	Equal variances not assumed			,722	3,462	,516	,891	1,234	-2,755	4,538
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	63,956	,000	-3,208	31	,003	-97,55121	30,41076	-159,57436	-35,52805
	Equal variances not assumed			-1,084	3,003	,358	-97,55121	89,99319	-383,77023	188,66782
ca19,9 ca19,9	Equal variances	1,140	,297	-,788	22	,439	- 221,28190	280,91347	-803,86079	361,29698

31. FREQUENCIES GRUP = 1 HASTA

Statistics(a)			
		evre hastalık evresi	grade hastalık grade
N	Valid	28	28
	Missing	13	13
a GRUP = 1 HASTA			

32. FREQUENCY TABLE

evre hastalık evresi(a)					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,00 1abc	21	51,2	75,0	75,0
	2,00 2abc	3	7,3	10,7	85,7
	3,00 3abc	4	9,8	14,3	100,0
	Total	28	68,3	100,0	
Missing	System	13	31,7		
Total		41	100,0		
a GRUP = 1 HASTA					

grade hastalık grade(a)					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1 1	12	29,3	42,9	42,9
	2 2	14	34,1	50,0	92,9
	3 3	2	4,9	7,1	100,0
	Total	28	68,3	100,0	
Missing	System	13	31,7		
Total		41	100,0		
a GRUP = 1 HASTA					

33. T-TEST

GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	grade hastalık grade	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	1 1	12	54,33	11,211	3,236
	2 2	16	60,88	8,747	2,187
bmi BMI	1 1	12	33,3932	9,50099	2,74270
	2 2	16	30,4487	4,16218	1,04054
boy boy	1 1	12	1,5892	,04562	,01317
	2 2	16	1,6156	,06000	,01500
kilo kilo	1 1	12	83,5833	20,32669	5,86781
	2 2	16	79,4313	11,10566	2,77641
mda	1 1	11	4,78255	2,706389	,816007
	2 2	14	4,58064	2,995108	,800476
mpoelisa	1 1	11	516,0000	217,15985	65,47616
	2 2	16	571,7500	253,37601	63,34400
sodspektro	1 1	7	223,1871	189,17772	71,50246
	2 2	10	124,8600	82,89402	26,21339
iazaman ilk adet zamanı	1 1	9	12,67	2,062	,687
	2 2	9	13,44	,882	,294
ca125 ca125 değeri	1 1	11	22,3109	13,42187	4,04685
	2 2	11	53,2345	110,64918	33,36198
ca19.9 ca19.9 değeri	1 1	9	242,2256	677,77746	225,92582
	2 2	6	180,1017	401,74157	164,01031
ca15.3 ca15.3 değeri	1 1	3	12,1000	4,45421	2,57164
	2 2	4	25,5425	32,04966	16,02483
cea cea değeri	1 1	5	1,8460	2,09454	,93670

	2 2	4	7,1608	9,75999	4,87999
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	2,272	,144	-1,736	26	,094	-6,542	3,767	-14,286	1,202
	Equal variances not assumed			-1,675	20,243	,109	-6,542	3,906	-14,683	1,600
bmi BMI	Equal variances assumed	7,733	,010	1,111	26	,277	2,94452	2,65085	-2,50437	8,39342
	Equal variances not assumed			1,004	14,179	,332	2,94452	2,93345	-3,33966	9,22870
boy boy	Equal variances assumed	1,103	,303	-1,274	26	,214	-,02646	,02077	-,06914	,01623
	Equal variances not assumed			-1,326	25,984	,197	-,02646	,01996	-,06749	,01457
kilo kilo	Equal variances assumed	5,268	,030	,693	26	,494	4,15208	5,98908	-8,15865	16,46282
	Equal			,640	15,893	,532	4,15208	6,49151	-9,61686	17,92103

	variances not assumed									
mda	Equal variances assumed	,296	,591	,174	23	,863	,201903	1,157623	-2,192824	2,596629
	Equal variances not assumed			,177	22,488	,861	,201903	1,143079	-2,165721	2,569526
mpoelisa	Equal variances assumed	,302	,588	-,594	25	,558	-55,75000	93,82470	- 248,98558	137,48558
	Equal variances not assumed			-,612	23,661	,546	-55,75000	91,10208	- 243,91818	132,41818
sodspektro	Equal variances assumed	7,707	,014	1,469	15	,162	98,32714	66,91661	-44,30224	240,95652
	Equal variances not assumed			1,291	7,629	,234	98,32714	76,15604	-78,78533	275,43962
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	3,669	,073	-1,041	16	,314	-,778	,747	-2,362	,807
	Equal variances not assumed			-1,041	10,833	,321	-,778	,747	-2,426	,870
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	3,664	,070	-,920	20	,368	-30,92364	33,60653	- 101,02563	39,17836
	Equal variances not			-,920	10,294	,379	-30,92364	33,60653	- 105,51457	43,66730

34. T-TEST GRUP = 1 HASTA

Group Statistics(a)					
	evre hastalık evresi	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
yaş yaş	1,00 1abc	21	58,52	10,934	2,386
	2,00 2abc	7	56,86	7,946	3,003
bmi BMI	1,00 1abc	21	32,2306	6,76735	1,47676
	2,00 2abc	7	30,1412	4,90622	1,85438
boy boy	1,00 1abc	21	1,6048	,05335	,01164
	2,00 2abc	7	1,5886	,06744	,02549
kilo kilo	1,00 1abc	21	82,6619	15,16148	3,30851
	2,00 2abc	7	76,1429	13,22156	4,99728
mda	1,00 1abc	21	5,19314	2,938589	,641253
	2,00 2abc	7	3,34643	1,624554	,614024
mpoelisa	1,00 1abc	21	457,7143	224,85043	49,06639
	2,00 2abc	7	521,7143	118,65597	44,84774
sodspektro	1,00 1abc	13	187,5915	151,88393	42,12502
	2,00 2abc	3	110,9500	89,91126	51,91029
iazaman ilk adet zamanı	1,00 1abc	13	13,31	1,316	,365
	2,00 2abc	3	14,33	,577	,333
ca125 ca125 değeri	1,00 1abc	20	20,3905	13,33653	2,98214
	2,00 2abc	5	92,0200	163,84280	73,27273
ca19.9 ca19.9 değeri	1,00 1abc	14	163,8257	542,93358	145,10510
	2,00 2abc	4	285,2250	477,32058	238,66029
ca15.3 ca15.3 değeri	1,00 1abc	7	14,4300	9,00453	3,40339
	2,00 2abc	1	72,6700	.	.
cea cea değeri	1,00 1abc	10	2,0283	1,60389	,50719
	2,00 2abc	3	9,2800	10,74475	6,20349
a GRUP = 1 HASTA					

Independent Samples Test(a)										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
yaş yaş	Equal variances assumed	1,007	,325	,370	26	,714	1,667	4,505	-7,593	10,927
	Equal variances not assumed			,434	14,260	,670	1,667	3,836	-6,546	9,880
bmi BMI	Equal variances assumed	,192	,665	,750	26	,460	2,08939	2,78716	-3,63969	7,81848
	Equal variances not assumed			,881	14,298	,393	2,08939	2,37055	-2,98501	7,16379
boy boy	Equal variances assumed	,044	,835	,652	26	,520	,01619	,02484	-,03486	,06725
	Equal variances not assumed			,578	8,652	,578	,01619	,02802	-,04759	,07997
kilo kilo	Equal variances assumed	,063	,804	1,014	26	,320	6,51905	6,43153	-6,70115	19,73925
	Equal variances not assumed			1,088	11,736	,299	6,51905	5,99325	-6,57174	19,60983

mda	Equal variances assumed	2,213	,149	1,571	26	,128	1,846714	1,175268	-,569083	4,262511
	Equal variances not assumed			2,080	19,328	,051	1,846714	,887823	-,009391	3,702819
mpoelisa	Equal variances assumed	4,567	,042	-,714	26	,481	-64,00000	89,59125	- 248,15744	120,15744
	Equal variances not assumed			-,963	20,254	,347	-64,00000	66,47428	- 202,55135	74,55135
sodspektro	Equal variances assumed	1,061	,320	,827	14	,422	76,64154	92,65997	- 122,09433	275,37741
	Equal variances not assumed			1,146	5,131	,302	76,64154	66,85204	-93,89966	247,18274
iazaman ilk adet zamanı	Equal variances assumed	,937	,350	-1,294	14	,217	-1,026	,793	-2,726	,674
	Equal variances not assumed			-2,075	7,798	,073	-1,026	,494	-2,170	,119
ca125 ca125 değeri	Equal variances assumed	26,647	,000	-2,064	23	,050	-71,62950	34,69702	- 143,40575	,14675
	Equal variances not assumed			-,977	4,013	,384	-71,62950	73,33339	- 274,97059	131,71159
ca19.9 ca19.9	Equal variances	,129	,724	-,403	16	,692	-	301,18975	-	517,09445
							121,39929	759,89302		

**35. CROSSTABS GRUP = 1 HASTA EVRE HASTALIK EVRESİ * MNSODV
MNSOD V TASIMA**

Crosstab(a)					
			mnsodv mnsod v tasima		Total
			0 v-	1 v+	0 v-
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	3	16	19
		% within evre hastalık evresi	15,8%	84,2%	100,0%
	2,00 2abc	Count	3	4	7
		% within evre hastalık evresi	42,9%	57,1%	100,0%
Total		Count	6	20	26
		% within evre hastalık evresi	23,1%	76,9%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,111(b)	1	,146		
Continuity Correction(a)	,862	1	,353		
Likelihood Ratio	1,956	1	,162		
Fisher's Exact Test				,293	,175
Linear-by-Linear Association	2,030	1	,154		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,62.					
c GRUP = 1 HASTA					

36. EVRE HASTALIK EVRESİ * MNSODA MNSOD A TASIMA

Crosstab(a)					
			mnsoda mnsod a tasima		Total
			0 a-	1 a+	0 a-
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	11	8	19
		% within evre hastalık evresi	57,9%	42,1%	100,0%
	2,00 2abc	Count	1	6	7
		% within evre hastalık evresi	14,3%	85,7%	100,0%
Total		Count	12	14	26
		% within evre hastalık evresi	46,2%	53,8%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,914(b)	1	,048		
Continuity Correction(a)	2,356	1	,125		
Likelihood Ratio	4,284	1	,038		
Fisher's Exact Test				,081	,060
Linear-by-Linear Association	3,764	1	,052		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,23.					
c GRUP = 1 HASTA					

37. EVRE HASTALIK EVRESİ * NQOC NQOC TAŞIMA

Crosstab(a)				
			NQOC nqoc taşıma	Total
			1 c+	1 c+
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	20	20
		% within evre hastalık evresi	100,0%	100,0%
	2,00 2abc	Count	6	6
		% within evre hastalık evresi	100,0%	100,0%
Total		Count	26	26
		% within evre hastalık evresi	100,0%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA				

Chi-Square Tests(b)	
	Value
Pearson Chi-Square	.(a)
N of Valid Cases	26
a No statistics are computed because NQOC nqoc taşıma is a constant.	
b GRUP = 1 HASTA	

38. EVRE HASTALIK EVRESİ * NQOT NQO T TAŞIMA

Crosstab(a)					
			NQOT nqo t taşıma		Total
			0 t-	1 t+	0 t-
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	9	11	20
		% within evre hastalık evresi	45,0%	55,0%	100,0%
	2,00 2abc	Count	3	3	6
		% within evre hastalık evresi	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Count	12	14	26
		% within evre hastalık evresi	46,2%	53,8%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,046(b)	1	,829		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,046	1	,830		
Fisher's Exact Test				1,000	,596
Linear-by-Linear Association	,045	1	,833		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,77.					
c GRUP = 1 HASTA					

39. EVRE HASTALIK EVRESİ * MPOA MPO A TAŞIMA

Crosstab(a)					
			MPOA mpo a taşıma		Total
			0 a-	1 a+	0 a-
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	7	13	20
		% within evre hastalık evresi	35,0%	65,0%	100,0%
	2,00 2abc	Count	3	4	7
		% within evre hastalık evresi	42,9%	57,1%	100,0%
Total		Count	10	17	27
		% within evre hastalık evresi	37,0%	63,0%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,137(b)	1	,711		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,136	1	,713		
Fisher's Exact Test				1,000	,525
Linear-by-Linear Association	,132	1	,716		
N of Valid Cases	27				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,59.					
c GRUP = 1 HASTA					

40. EVRE HASTALIK EVRESİ * MPOG MPO G TAŞIMA

Crosstab(a)					
			MPOG mpo g taşıma		Total
			0 g-	1 g+	0 g-
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	2	18	20
		% within evre hastalık evresi	10,0%	90,0%	100,0%
	2,00 2abc	Count	0	7	7
		% within evre hastalık evresi	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	2	25	27
		% within evre hastalık evresi	7,4%	92,6%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,756(b)	1	,385		
Continuity Correction(a)	,001	1	,975		
Likelihood Ratio	1,255	1	,263		
Fisher's Exact Test				1,000	,541
Linear-by-Linear Association	,728	1	,394		
N of Valid Cases	27				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,52.					
c GRUP = 1 HASTA					

41. EVRE HASTALIK EVRESİ * MNSOD

			mnsod			Total
			1 VV	2 AA	3 AV	1 VV
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	11	3	5	19
		% within evre hastalık evresi	57,9%	15,8%	26,3%	100,0%
	2,00 2abc	Count	1	3	3	7
		% within evre hastalık evresi	14,3%	42,9%	42,9%	100,0%
Total		Count	12	6	8	26
		% within evre hastalık evresi	46,2%	23,1%	30,8%	100,0%

a GRUP = 1 HASTA

42. EVRE HASTALIK EVRESİ * NQO

Crosstab(a)					
			nqo		Total
			1 CC	3 CT	1 CC
evre hastalık evresi	1,00 1abc	Count	9	11	20
		% within evre hastalık evresi	45,0%	55,0%	100,0%
	2,00 2abc	Count	3	3	6
		% within evre hastalık evresi	50,0%	50,0%	100,0%
Total		Count	12	14	26
		% within evre hastalık evresi	46,2%	53,8%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,046(b)	1	,829		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,046	1	,830		
Fisher's Exact Test				1,000	,596
Linear-by-Linear Association	,045	1	,833		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,77.					
c GRUP = 1 HASTA					

44. GRADE HASTALIK GRADE * MNSODV MNSOD V TASIMA

Crosstab(a)					
			mnsodv mnsod v tasima		Total
			0 v-	1 v+	0 v-
grade hastalık grade	1 1	Count	1	10	11
		% within grade hastalık grade	9,1%	90,9%	100,0%
	2 2	Count	3	12	15
		% within grade hastalık grade	20,0%	80,0%	100,0%
Total		Count	4	22	26
		% within grade hastalık grade	15,4%	84,6%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,580(b)	1	,446		
Continuity Correction(a)	,045	1	,832		
Likelihood Ratio	,611	1	,435		
Fisher's Exact Test				,614	,426
Linear-by-Linear Association	,558	1	,455		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,69.					
c GRUP = 1 HASTA					

45. GRADE HASTALIK GRADE * MNSODA MNSOD A TASIMA

Crosstab(a)					
			mnsoda mnsod a tasima		Total
			0 a-	1 a+	0 a-
grade hastalık grade	1 1	Count	7	4	11
		% within grade hastalık grade	63,6%	36,4%	100,0%
	2 2	Count	8	7	15
		% within grade hastalık grade	53,3%	46,7%	100,0%
Total		Count	15	11	26
		% within grade hastalık grade	57,7%	42,3%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,276(b)	1	,599		
Continuity Correction(a)	,015	1	,902		
Likelihood Ratio	,278	1	,598		
Fisher's Exact Test				,701	,452
Linear-by-Linear Association	,265	1	,606		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,65.					
c GRUP = 1 HASTA					

46. GRADE HASTALIK GRADE * NQOC NQOC TAŞIMA

Crosstab(a)				
			NQOC nqoc taşıma	Total
			1 c+	1 c+
grade hastalık grade	1 1	Count	11	11
		% within grade hastalık grade	100,0%	100,0%
	2 2	Count	15	15
		% within grade hastalık grade	100,0%	100,0%
Total		Count	26	26
		% within grade hastalık grade	100,0%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA				

Chi-Square Tests(b)	
	Value
Pearson Chi-Square	.(a)
N of Valid Cases	26
a No statistics are computed because NQOC nqoc taşıma is a constant.	
b GRUP = 1 HASTA	

47. GRADE HASTALIK GRADE * NQOT NQO T TAŞIMA

Crosstab(a)					
			NQOT nqo t taşıma		Total
			0 t-	1 t+	0 t-
grade hastalık grade	1 1	Count	6	5	11
		% within grade hastalık grade	54,5%	45,5%	100,0%
	2 2	Count	7	8	15
		% within grade hastalık grade	46,7%	53,3%	100,0%
Total		Count	13	13	26
		% within grade hastalık grade	50,0%	50,0%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,158(b)	1	,691		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,158	1	,691		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,152	1	,697		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,50.					
c GRUP = 1 HASTA					

48. GRADE HASTALIK GRADE * MPOA MPO A TAŞIMA

Crosstab(a)					
			MPOA mpo a taşıma		Total
			0 a-	1 a+	0 a-
grade hastalık grade	1 1	Count	2	10	12
		% within grade hastalık grade	16,7%	83,3%	100,0%
	2 2	Count	6	9	15
		% within grade hastalık grade	40,0%	60,0%	100,0%
Total		Count	8	19	27
		% within grade hastalık grade	29,6%	70,4%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,741(b)	1	,187		
Continuity Correction(a)	,802	1	,371		
Likelihood Ratio	1,812	1	,178		
Fisher's Exact Test				,236	,186
Linear-by-Linear Association	1,676	1	,195		
N of Valid Cases	27				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,56.					
c GRUP = 1 HASTA					

49. GRADE HASTALIK GRADE * MPOG MPO G TAŞIMA

Crosstab(a)					
			MPOG mpo g taşıma		Total
			0 g-	1 g+	0 g-
grade hastalık grade	1 1	Count	3	9	12
		% within grade hastalık grade	25,0%	75,0%	100,0%
	2 2	Count	1	14	15
		% within grade hastalık grade	6,7%	93,3%	100,0%
Total		Count	4	23	27
		% within grade hastalık grade	14,8%	85,2%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,776(b)	1	,183		
Continuity Correction(a)	,620	1	,431		
Likelihood Ratio	1,808	1	,179		
Fisher's Exact Test				,294	,216
Linear-by-Linear Association	1,710	1	,191		
N of Valid Cases	27				
a Computed only for a 2x2 table					
b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,78.					
c GRUP = 1 HASTA					

51. GRADE HASTALIK GRADE * NQO

Crosstab(a)					
			nqo		Total
			1 CC	3 CT	1 CC
grade hastalık grade	1 1	Count	6	5	11
		% within grade hastalık grade	54,5%	45,5%	100,0%
	2 2	Count	7	8	15
		% within grade hastalık grade	46,7%	53,3%	100,0%
Total		Count	13	13	26
		% within grade hastalık grade	50,0%	50,0%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA					

Chi-Square Tests(c)					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,158(b)	1	,691		
Continuity Correction(a)	,000	1	1,000		
Likelihood Ratio	,158	1	,691		
Fisher's Exact Test				1,000	,500
Linear-by-Linear Association	,152	1	,697		
N of Valid Cases	26				
a Computed only for a 2x2 table					
b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,50.					
c GRUP = 1 HASTA					

52. GRADE HASTALIK GRADE * MPO

Crosstab(a)						
			mpo			Total
			1 AA	2 GG	3 AG	1 AA
grade hastalık grade	1 1	Count	3	2	7	12
		% within grade hastalık grade	25,0%	16,7%	58,3%	100,0%
	2 2	Count	1	6	8	15
		% within grade hastalık grade	6,7%	40,0%	53,3%	100,0%
Total		Count	4	8	15	27
		% within grade hastalık grade	14,8%	29,6%	55,6%	100,0%
a GRUP = 1 HASTA						

Chi-Square Tests(b)			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2,767(a)	2	,251
Likelihood Ratio	2,872	2	,238
Linear-by-Linear Association	,212	1	,645
N of Valid Cases	27		
a 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,78.			
b GRUP = 1 HASTA			

FORMLAR

Form No:

Protokol No:

Tarih:

Hasta Adı Soyadı:

Yaş:

Kilo/Boy/ BMI:

Kan Grubu:

Memleket:

Diğer Hastalık ve Uygulanmış Tedavi:

Kullanılan İlaç:

Hastalık Tipi:

1.Sigara/Alkol Tüketimi 2. Sebze- meyve -yağ tüketimi:

Ailedeki Hastalık Hikayesi:

Doğum Sayısı:

İlk ve son adet gördüğü zaman:

Kombine oral kontraseptif kullanımı:

Ameliyat öncesi Kan Biyokimyası:

CA 125	Hct	Tromb	BUN	T Kolest
CA 19-9	Hb	Glukoz	Creat	LDL
CA 15-3	Erit	SGPT	LDH	HDL
CEA	Löko	SGOT	GGT	Trig

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	SİBEL	Soyadı	BULGURCUOĞLU
Doğ.Yeri	İskenderun	Doğ.Tar.	07.05.1973
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	51097421582
Email	sbulgurcuoglu@yahoo.com	Tel	05335154176

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biokimya Anabilim Dalı	1999
Lisans	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü, Lisans	1995
Lise	İskenderun Demirçelik Lisesi	1990

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Biyolog (Embriyolog)	İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, IVF Laboratuvarı	1998-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	orta	orta	67,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	52,685	54,227	55,768
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Tüm Microsoft office 2007 uygulamaları	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):