T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLOREKTAL KANSERLERDE SİRTÜİN GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI

TOLGA DÜZENLİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NAGEHAN ÖZDEMİR BARIŞIK

MOLEKÜLER ONKOLOJİ ANA BİLİM DALI
MOLEKÜLER ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ
EYLÜL/2023

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

(İmza)

Tolga Düzenli

(/ /)

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda deneyimlerinden istifade ettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Nagehan Özdemir Barışık'a, tez çalışmamda doku örneklerinin sağlanmasında ve değerlendirilmesindeki büyük destek ve katkıları için Uzm. Dr. Didem Doğan'a, doktora eğitimi boyunca sahip olduğu bilgi ve tecrübelerini paylaşan, başta Moleküler Onkoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Duman olmak üzere tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, 2022/069 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

Dr. Tolga Düzenli

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
İÇİNDEKİLER v
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
SİMGELER VE KISALTMALAR viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ 3
2.2. KOLOREKTAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ 4
2.3. KOLOREKTAL KANSERLERDE KLİNİK 4
2.4. KOLOREKTAL KANSERLERİN TANISI 5
2.5. KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRELEME 6
2.6. KOLOREKTAL KANSERLERDE MOLEKÜLER PATOGENEZ VE PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇLER 6
2.7. SİRTUİNLER 8
2.7.1. Sirtuin Ve Kanser 9
3. GEREÇ VE YÖNTEM 10
3.1. HASTA ÖRNEKLERİ 10
3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYAL İNCELEME 11
3.3. SİRTUİN EKSPRESYONLARININ YORUMLANMASI 12
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 13
4. BULGULAR 14
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE KARAKTERİSTİKLERİ 14
4.2. HASTA ÖZELLİKLERİNİN SIRT1-SIRT2 SKORUNA GÖRE İNCELENMESİ 17
4.3. SIRT1 VE SIRT2 UYUMUNUN KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ 21
5. TARTIŞMA 24
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 28
KAYNAKLAR 29
EK 34

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Sirtuinlerin özellikleri ve fonksiyonları…….……9

Tablo 4.1: Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri…….....…15

Tablo 4.2: Sirtuin 1 ve SIRT2 ekspresyon seviyeleri ……...……..….17

Tablo 4.3: SIRT1 ekspresyon seviyeleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması…… 18

Tablo 4.4: SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması…..... 20

Tablo 4.5: Sirtuin 1 ve SIRT2 uyumu ……..……..…….... 21

Tablo 4.6: SIRT1 ve SIRT2 uyumu ile klinik parametrelerin karşılaştırılması …….…….. 22

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 3.1: Kolorektal kanserli SIRT1 VE SIRT2 negatif hastalarda boyanma…...…...…..12

Şekil 3.2: Kolorektal kanserli SIRT1 ve SIRT2 pozitif hastalarda boyanma…….…….……13

Şekil 4.1: SIRT1 skorlarının hastalara göre dağılımı …….……...….16

Şekil 4.2: SIRT2 skorlarının hastalara göre dağılımı..……...…….....17

Şekil 4.3: SIRT1 ve SIRT2 uyumunun grafiksel gösterimi…….……..……21

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİS : Adenokarsinoma in situ

AJCC : Amerikan Kanser Birliği

CEA : Karsinoembriyojenik antijen

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EGFR : Epidermal büyüme faktör reseptörü

FAP : Ailesel adenomatöz polipozis

H&E : Hematoksilen&eozin

HDAC : Histon deasetilaz

İHK : İmmunhistokimya

KRAS : Kristen rat sarkomu viral onkogen homolog gen

KRK : Kolorektal kanser

MAPK : Mitojen aktifleştiren protein kinaz

NAD : Nicotinamide adenine dinükleotid

PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SIRT1 : Sirtuin 1

SIRT2 : Sirtuin 2

SİR2 : Silent İnformation Regulatory 2

TCGA : Kanser Genom Atlası

TNM : Tümör, lenf nodu, metastaz

TSG : Tümör Supresör Gen

UICC : Uluslararası Kanserle Mücadele Birliği

KOLOREKTAL KANSERLERDE SİRTÜİN GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanı amacı kolorektal kanser tanısı alan hastaların dokularında sirtuin 1 ve sirtuin 2 immünreaktivitesinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ve klinik parametreler ile sirtuin 1 ve sirtuin 2 arasındaki ilişkileri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji bölümü arşivinde 2016-2021 yılları arasında değerlendirilen 104 hastaya ait kolon örnekleri retrospektif olarak tarandı. Olgulara ait bloklardan kesitler alınıp sirtuin 1 ve sirtuin 2 immünreaktivitesi için immünohistokimyasal boyama yapıldı. Boyamanın derecesi yaygınlık ve yoğunluk esas alınarak elde edildi ve derecelendirildi. Kolorektal kanserli hastaların klinikopatolojik parametreleri ile ilişkileri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 104 kolorektal adenokarsinom tanılı hasta dahil edildi. Hasta grubunun yaşları 24 ila 83 arasında ve ortalama yaş 61,95±11,27 idi. Çalışma grubu sirtuin ekspresyon seviyelerine göre değerlendirildiğinde, hastaların %38,5' inde sirtuin 1 ekspresyonu düşük, %61,5' inde yüksek ve %41,3' ünde sirtuin 2 ekspresyonu düşük %58,7' inde yüksek olarak saptandı. Sirtuin 1 seviyelerine göre düşük ve yüksek gruplar arasında klinik parametreler ile anlamlı ilişki saptanmadı. Sirtuin 1 ve K-RAS (p=0,021) arasında anlamlı istatistiksel ilişki gözlendi. Sirtuin 2 ekspresyon seviyesi ile TNM evresi (p=0,043), Dukes evresi (p=0,035), metastaz varlığı (p=0,004), K-RAS (p=0,047) ve N-RAS (p=0,02) mutasyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı. Sirtuin 1 ve sirtuin 2 ekspresyon seviyeleri arasındaki uyum incelendiğinde; TNM evresi (p=0,03), metastaz varlığı (p=0,012), K-RAS (p=0,028) ve N-RAS (p=0,022) mutasyonu varlığı ile anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: SIRT1 ve SIRT2 kolorektal adenokanserlerde tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Adenokarsinom, Kolon, Prognoz, Sirtuin 1, Sirtuin 2

EVALUATION OF SIRTUIN GENE EXPRESSIONS IN COLORECTAL CANCERS

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the immunoreactivity of sirtuin 1 and sirtuin 2 in the tissues of patients diagnosed with colorectal cancer and to investigate the role of sirtuins in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer.

Materials and Methods: Colon specimens of 104 patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma in Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital between 2016-2021 were investigated retrospectively. Immunohistochemical staining was performed for sirtuin 1 and sirtuin 2 immunoreactivity. The degree of staining was graded on the basis of diffusiveness and density. The associations between clinicopathological parameters of colorectal cancer patients with sirtuin expressions were investigated.

Results: One hundred and four patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma were included. The age of the patient group was between 24 and 83 years and the mean age was 61.95±11.27 years. The expression of sirtuin 1 was low in 38.5%, high in 61.5%, and sirtuin 2 was low in 41.3% and high in 58.7% of the patients. A statistically significant relationship was observed between Sirtuin 1 and K-RAS (p=0.021). A significant relationship was found between Sirtuin 2 expression levels and TNM stage (p=0.043), Dukes stage (p=0.035), metastasis (p=0.004), mutations of K-RAS (p=0.047) and N-RAS (p=0.02). When the concordance between sirtuin 1 and sirtuin 2 expression levels were examined; there was significant relationship between Sirtuin 1 and Sirtuin 2 coexistence and TNM stage (p=0.03), metastasis (p=0.012), mutations of K-RAS (p=0.028) and N-RAS (p=0.022).

Conclusion: SIRT1 and SIRT2 can be evaluated as diagnostic and prognostic biomarkers in colorectal adenocarcinomas.

Key Words: Adenocarcinoma, Colon, Prognosis, Sirtuin 1, Sirtuin 2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK) dünya çapında en sık görülen kötü huylu tümör tipleri arasındadır (1). Gastrointestinal kanserler için yeni moleküler prognostik biyobelirteçlerin araştırılması, son yıllarda süregelen bir görev olmuştur. Epigenetik, prognostik biyobelirteç araştırmaları için umut verici bir alandır, çünkü anormal epigenetik modifikasyon, yalnızca kanser oluşumunun değil, aynı zamanda kanserin ilerlemesinin de temelini oluşturur. Bunlardan sirtuin grubunun, çeşitli kanserlerin klinik sonuçları ve prognozları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (2).

Maya sessiz bilgi düzenleyicisi 2'nin (SIR2) memeli ortologları olan sirtuinler, NAD + bağımlı histon deasetilazlardır (sınıf III histon deasetilazlar). Sirtuin 1 (SIRT1), sirtuin ailesinin en kapsamlı şekilde karakterize edilen üyesidir ve sadece histonların değil, aynı zamanda histon olmayan proteinlerin deasetilasyonuyla çeşitli biyolojik süreçlere katıldığı bildirilmiştir (3). Tümörijeneze göre SIRT1'in rolü belirsizdir. SIRT1'in tümör baskılayıcı bir rol oynadığı öne sürülmesine rağmen, onkojenik özelliklerini tartışan ikna edici kanıtlar mevcuttur. SIRT1, p53 (4) ve p73 (5) gibi diğer birkaç tümör baskılayıcısının işlevini deasetile edebilir ve baskılayabilir ve onkoprotein N-Myc'nin (6) stabilitesini artırabilir. Ek olarak, SIRT1'in kanser hücrelerinin hayatta kalmasını teşvik ettiği ve apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir (7). Yakın zamanda, transgenik SIRT1 ekspresyonunun PTEN eksikliği olan farelerde karsinogenezi teşvik ettiği (8), SIRT1'in enterosit spesifik inaktivasyonunun APC + / dak farelerde tümör yükünü azalttığı bildirilmiştir (9). Bu veriler ayrıca kanser ilerlemesi sırasında SIRT1'in in vivo tümörü teşvik eden bir işlevi için tartışmıştır.

Sirtuin ekspresyonlarının deregülasyonları çeşitli kanserlerde bulunmuştur (10). Gastrointestinal kanserler için, SIRT1 ekspresyonu genellikle yüksektir (11-16). Bir dizi klinik öncesi çalışma, SIRT1 aktivitesinin bloke edilmesinin, sindirim sisteminin çeşitli kanserleri için umut verici bir strateji olabileceğini ileri sürmüştür (17-21). Bununla birlikte, sirtuinlerin prognostik önemi üzerinde büyük bir dikkat çekilmesine rağmen, gastrointestinal kanserde prognostik etkisi için kesin kanıt yoktur. Kolorektal kanser ile ilgili olarak, birkaç çalışma, yüksek SIRT1 ekspresyonu ile zayıf genel sağkalım (OS) ve / veya hastalıksız sağkalım arasında önemli ilişkiler olduğunu bildirmiştir (15-16).

SIRT1 ekspresyonunun zayıf sağkalımla ilişkisi, karaciğer, pankreas ve mide kanserleri dahil diğer gastrointestinal kanserleri olan hastalarda da bulunmuştur (11). Bununla birlikte, SIRT1 ekspresyonu ile hayatta kalma sonucu arasında hiçbir ilişki olmadığını veya SIRT1'in yüksek tümör ekspresyonunun daha iyi sağkalımı öngördüğünü saptayan çalışmalar da mevcuttur (12).

Sirtuin 2 (SIRT2) ise, hücre siklusu ve hücre bölünmesi üzerinde etkili olan bir sirtuin üyesidir. Bulunduğu yere ve fonksiyonuna göre, tümör süpresör ve onkogen rolü olabildiği düşünülmektedir. Hücrelerin doğru şekilde bölünmesini sağlamak ve DNA hasarının onarımını yönetmek gibi önemli görevleri vardır (22).

Birçok kanser türünde sirtuin seviyesinde değişiklikler saptanmakla beraber, kolorektal kanserlerde sirtuin gen ekspresyonlarını kapsamlı olarak tespit eden bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, kolorektal kanserlerde sirtuin gen ekspresyonlarını araştırmak; hastaların yaş, cinsiyet, TNM sınıflamaları, tümör histolojik tipleri, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metaztazı, vb. gibi demografik, klinik, patolojik verileri ile analizlerini yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

KRK yaygın ve ölümcül bir hastalıktır. KRK geliştirme riski hem çevresel hem de genetik faktörlerden etkilenir. Dünya Sağlık Örgütü GLOBOCAN veri tabanına göre, küresel olarak, KRK erkeklerde üçüncü en sık teşhis edilen kanserdir ve kadınlarda ikinci sıradadır (1). Hem insidans hem de mortalite oranları erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksektir.

KRK'nin bölgesel insidansları dünyada değişkenlik gösterir. En yüksek insidans oranları Okyanusya bölgesi, Avrupa ve Kuzey Amerika' dadır ve en düşük oranlar Afrika kıtası ve Asya' nın güney/orta kısımlarındadır (23). Bölgesel değişiklikler, beslenme ve çevresel maruziyetlerdeki farklılıklara, düşük sosyoekonomik statüye ve düşük KRK tarama oranlarına bağlanabilir (24).

Kalın bağırsak kanseri 40 yaştan genç bireylerde ön planda değildir. Görülme sıklıkları 40 ve 50 yaşları arasında belirgin bir şekilde yükselme eğiliminde olur ve yaşa bağlı insidanslar, sonraki her on yıllık süreçlerde tedrici artar. Başta Amerika Birleşik Devletleri Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) veri tabanından olmak üzere veriler, KRK insidansının 50 yaş altı grupta arttığını, yaşlı gruplarda ise azaldığını göstermektedir (25-27) . Amerika Birleşik Devletleri'nde 55 yaşın altındaki yetişkinler arasında yeni KRK vakalarının oranı 1995 ile 2019 arasında yüzde 11'den yüzde 20'ye yükselmiştir (28). Bu artışların kaynağı ağırlıklı olarak sol taraflı kanserler ve rektum kanseridir (28-29). Elli yaşın altında KRK teşhisi konanların yüzde 86' sından fazlası semptomatiktir ve hastalık daha sonraki aşamalarda teşhis edilmektedir, bu da artan insidansın gerçek olduğunu ve daha erken tanıya bağlı olmadığını düşündürmektedir (30). Bu eğilimin altında yatan sebepler, genetik çevresel etkiler ve yaşam tarzındaki değişikliklerle birlikte çok faktörlü olabilir (31). 20 çalışmanın meta-analizinde oluşan çalışmada, erken başlangıçlı KRK için önemli risk faktörlerinin birinci derece akrabada KRK öyküsü, hiperlipidemi, obezite ve alkol tüketimi olduğuna işaret edilmektedir (32-33).

2.2. KOLOREKTAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ

Kalıtsal ve çevresel faktörler, KRK gelişme ihtimalini artırabilir. Kalıtsal yatkınlılar kanser ihtimalini belirgin arttırsa da, KRK'lerin büyük kısmı ailesel olmaktan ziyade sporadiktir. KRK riskini arttıran durumlar, KRK taraması için önerileri değiştirmeye yetecek kadar büyük risk içerenler, tarama önerilerini değiştirebilecek faktörler ve minimal / belli-belirsiz bir risk büyüklüğü sağladıkları için tarama önerilerini değiştirmeyenler olarak ayrılabilir:

Tarama önerilerini etkileyen faktörler: Kalıtsal KRK sendromları, kişisel veya ailesel KRK veya adenom öyküsü, inflamatuar barsak hastalığı, abdominopelvik radyasyon öyküsü.

Tarama önerilerini etkileyebilecek faktörler: Yaş, ırk ve cinsiyet, akromegali.

Tarama önerilerini değiştirmeyen risk faktörleri: Kilo fazlalığı, sigara, diyabetes mellitus/insulin direnci, işlenmiş kırmızı et yoğun tüketimi, alkol, hormone ilaç tedavileri, kolesistektomi, vd.

2.3. KOLOREKTAL KANSERLERDE KLİNİK

KRK'li vakalar genellikle üç klinik ile prezente olmaktadırlar: Semptom ve/veya bulgularla, taramayla yakalanan belirtsiz bireyler ya da ileus, perforasyon veya nadiren akut gastrointestinal kanama gibi akut tabloda müracaatlar (34).

KRK ile ilişkili tipik semptomlar/belirtiler arasında hematokezya veya melena, karın ağrısı, başka türlü açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve/veya bağırsak alışkanlıklarında değişiklik yer alır (35). Daha az görülen başvuru semptomları, obstrüksiyon belirtileri olabilen karın şişkinliği, mide bulantısı ve kusmadır. Belirti/bulgu ile başvuran hastalar içinde, klinik belirtiler ayrıca tümörün konumuna bağlı olarak farklılık gösterir: Bağırsak alışkanlık değişikliği, sol tutulumlu KRK'larda sağa nazaran daha yaygındır. Gayta kolon proksimalinde daha sıvıdır, lümen çapı da daha büyüktür ve dolayısıyla KRK' lerin kolik ağrı da dahil olmak üzere obstrüktif semptomlarla prezzente olma ihtimali daha azdır. Aşikar hematokezyaya sağ kolon tutulumlu tümörlerden ziyade; rektosigmoid kaynaklı tümörler neden olur. Fark edilmeyen kan kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi, sağ kolon tutulumlu KRK' lerde daha yaygındır (36). Rektum kanseri tenesmusa, rektal ağrıya ve dışkıda incelmeye neden olabilir.

Pozitif bir dışkıda gizli kan testi, herhangi bir semptomdan çok daha yüksek prediktif değere sahiptir ve kolonoskopi önceliğine sahiptir.

Metastatik hastalık: Amerika Birleşik Devletleri' ndeki hastaların yaklaşık beşte birlik kısmında tanı sürecinde uzak metastaz saptanır (28). KRK, direk ve transperitoneal yolların yanı sıra lenfatik ve hematojen yollarla yayılabilir. KRK' lerin en yaygın metastaz yaptığı yerler arasında bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğer ve peritondur. Hastalar, bu bölgelere ait belirti veya bulgularla prezente olabilir.

Barsakların venöz drenajı portal sistem üzerinden karaciğere yönelmektedir, bu kapsamda hematojen yayılım için ilk durak karaciğerdir, müteakiben akciğer, kemik ve beyin gelir. Beyin metastazları son derece nadir olmakla beraber, sürecin ilerlediği terminal hastalarda hem kemik hem de beyin metastazlarında artış raporlanmıştır (37). Tümör distal rektumdan kaynaklanmakta ise öncelikle karaciğer yerine akciğerlere metastaz yapabilir. Bunun nedeni inferior rektal venin portal ven yerine inferior vena kavaya drene olmasıdır.

2.4. KOLOREKTAL KANSERLERİN TANISI

KRK tanısı, genellikle kolonoskopi ile veya ameliyat ile rezeke edilen örneğin histolojik incelemesiyle konur. Histopatolojik olarak kolon ve rektumda ortaya çıkan kanserlerin büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır.

Kolonoskopi, kalın barsaktaki lezyonları lokalize edip biyopsi yapabildiğinden, eşzamanlı neoplazmaları tespit edebildiğinden ve polipleri çıkarabildiğinden, KRK için en başarılı tanı yöntemidir. İlk KRK'den sonraki altı ay içinde teşhis edilen, normal barsakla ayrılan ve doğrudan yayılım veya metastaza bağlı olmayan iki veya daha fazla farklı primer tümör olarak tanımlanan senkron KRK'ler, hastaların % 3 ila 5' inde görülür (38).

BT kolonografi (sanal kolonoskopi veya BT kolografi olarak da adlandırılır), hava dolu kolonun bilgisayar simülasyonlu endolüminal gözlenmesini sağlar. BT kolonografi, kolonoskopi yapılamayan ve KRK'yi düşündüren semptomları olan hastalarda ilk tanısal test olarak değerlendirilmiştir.

Tümör belirteçlerinden, özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA), KRK ile ilişkilendirilmiştir. Ancak CEA da dahil olmak üzere tüm bu belirteçler, düşük

duyarlılık ve özgüllük nedeni ile KRK' yi saptamada yeterli tanısal yeteneğe sahip değildir (39).

2.5. KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRELEME

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'nin (UICC) birleşik Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi, KRK için tercih edilen evreleme sistemidir.

TNM evreleme sınıflandırmasının en son (sekizinci baskı, 2017) revizyonu ayrıca, tedavi hakkında karar verirken göz önünde bulundurulması gereken ancak henüz resmi evreleme kriterlerine dahil edilmemiş olan aşağıdaki faktörleri de kabul etmektedir:

Ameliyat öncesi serum karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyeleri.

Preoperatif radyoterapi, kemoradyoterapi veya kemoterapiye patolojik yanıtı ve rektal kanserler için çevresel rezeksiyon sınırının durumunu yansıtan tümör regresyon skoru.

Lenfovasküler ve perinöral invazyon.

Mismatch repair enzimlerinin eksikliğini yansıtan ve hem iyi bir prognostik faktör hem de floropirimidin tedavisine yanıt eksikliğinin öngörücüsü olan mikro satellite instabilite.

KRAS, NRAS ve BRAF'ın mutasyon durumu, çünkü bu genlerdeki mutasyonlar, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen ajanlara yanıt eksikliği ile ilişkilidir.

Yeni teşhis edilmiş KRK'li hastalarda, preoperatif abdominal ve pelvik BT taramaları tümör yayılımını, bölgesel lenfatik ve uzak metastazları ve komplikasyonları gösterir. BT'nin uzak metastaz saptama başarısı, nodal tutulum veya transmural invazyon saptamasına göre daha yüksektir (40).

2.6. KOLOREKTAL KANSERLERDE MOLEKÜLER PATOGENEZ VE PROGNOSTİK BİYOBELİRTEÇLER

Kolon ve rektumun malign tümörlerinin büyük çoğunluğu karsinomlardır. Diğer histolojik tümör türleri (nöroendokrin neoplazmalar, hamartomlar, mezenkimal

tümörler, lenfomalar) nispeten nadirdir. Karsinomların yüzde 90'ından fazlası adenokarsinomlardır. Bu morfolojik varyantlar prognostik öneme sahiptir (41).

Histolojik farklılaşma derecesi, iyi diferansiye glandların bulunduğu dereceyi, hücre-hücre işbirliğini, polarizasyonun sürdürülmesini ve hücrede üretilenlerin lümene koordineli sekresyonunu dikkate alır. Bu özelliklerin varlığı ne kadar fazlaysa, farklılaşma derecesi o kadar yüksek ve derecesi o kadar düşüktür. Gland oluşumu, sırasıyla iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye tümörlerde her zaman daha büyük veya daha az derecelerde mevcuttur. Buna karşılık, az farklılaşmış veya farklılaşmamış adenokarsinomlar (yüksek dereceli tümörler), baskın olarak belirgin hücresel atipi, pleomorfizm ve yüksek mitotik oran ile katı tabakalardan veya infiltre edici hücre tabakalardan oluşur. College of American Pathologists (CAP) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) KRK için dört kademeli bir derecelendirme sistemi kullanılmasını belirtmektedir:

Derece 1: İyi diferansiye (>yüzde 95 bez oluşumu)

Derece 2: Orta diferansiye (yüzde 50 ila 95 bez oluşumu)

Derece 3: Kötü diferansiye (<yüzde 50 bez oluşumu)

Derece 4: Farklılaşmamış (bez veya müsin oluşumu yok; skuamöz veya nöroendokrin farklılaşma yok)

İmmünohistokimya: Sitokeratin 20 (CK20) ve kaudal tip homeobox 2 (CDX2), barsak farklılaşmasının en duyarlı ve spesifik belirteçlerinden ikisidir ve kolorektal kökenli adenokarsinomları doğru bir şekilde tanımlamada son derece yararlı İHK belirteçleridir (42) .

İHK, DNA MMR' nin eksik ifadesini belirlemede de yararlıdır (43). İHK sonuçlarına dayalı olarak MMR genlerinden birinde mutasyon bulma olasılığı, bulunmayan proteine bağlı olarak değişir (44).

KRK rezeksiyonundan sonra sonucun en önemli göstergesi başvuru anındaki patolojik evredir. KRK için önemli diğer prognostik belirleyiciler, ekstramural tümör varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, histolojik farklılaşma derecesi, preoperatif serum karsinoembriyonik antijen (CEA), mikrosatellit instabilite (MSI) ve RAS ve BRAF mutasyonlarıdır.

Patolojik özellikler; lokal tümör yaygınlığı, rezidüel tümör, çevresel rezeksiyon marjı, bölgesel lenf nodu tutulumu, nodal mikrometastazlar, ekstramural nodal olmayan tümör birikintileri, neoadjuvan tedaviden sonra tümör gerilemesi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, histolojik tip, farklılaşma derecesi ve müsin varlığı, tümör sınırı ve tümör tomurcuklanması, konak immün yanıtı, peritümöral fibrosis, mikrodamar yoğunluğu, tümör yerleşimi, preoperatif serum CEA, bağırsak obstrüksiyonu ve/veya perforasyonu ve moleküler faktörlerdir (45-62).

Moleküler faktörler: American Society for Clinical Pathology (ASCP)/CAP/Association for Molecular Pathology (AMP)/ASCO'nun birleşik KRK değerlendirmesi için moleküler biyobelirteçlere ilişkin güncellenmiş kılavuzda aşağıdakileri önermektedir (63):

Prognostik sınıflandırma ve/veya Lynch sendromu açısından yüksek risk taşıyan hastaların belirlenmesi için KRK'li hastalarda MMR çalışılmalıdır (64). Anti-EGFR tedavisi için düşünülen kolorektal karsinoma hastalarına genişletilmiş *RAS* mutasyon testi çalışılmalıdır. Lynch sendromu riskini değerlendirmek için MLH1 kaybı olan dMMR tümörlerinde BRAF V600 mutasyon analizi yapılmalıdır.

2.7. SİRTUİNLER

Sınıf III histon deasetilazlara ait korunmuş proteinler olan sirtuin protein ailesi, yedi üyeden oluşur. SIRT'ler bir nikotin adenin dinükleotidi + (NAD) + -bağlayıcı katalitik alanı paylaşır ve özellikle farklı substratlar üzerinde etki edebilir. SIRT'lerin dizisi ve uzunluğu hem N- hem de C-terminal alanlarında farklıdır ve bu sirtuinlerin farklı lokalizasyonlarını ve fonksiyonlarını kısmen açıklar (65).

SIRT'lerin geçmişi, yaklaşık 40 yıl önce, ilk olarak tomurcuklanan Saccharomyces cerevisiae'de keşfedilen ve orijinal olarak çiftleşme tipi düzenleyici 1 proteini olarak bilinen kurucu üye Sir2'ye dayanır. Şu anda, β-NAD + veya NAD + bağımlı enzimler olarak iyi bilinen SIRT1 ila SIRT7 olarak adlandırılan Sir2 mayasının yedi homologu tanımlanmıştır. Bu sirtuinler Tablo 2.1' de gösterilmiştir (66).

SIRT protein ailesinin üyeleri arasındaki farklılıklar, başlangıçta onların hücre altı lokalizasyonlarına atfedildi. SIRT1 esas olarak çekirdekte lokalizedir ve belirli koşullar altında sitozole geçer. SIRT2 sitozoliktir ancak hücre döngüsünün G2'den M fazına geçişinde çekirdekte de bulunur. SIRT3-5, öncelikle mitokondride lokalize olur.

SIRT6 ve SIRT7 nükleer proteinlerdir. SIRT6 esas olarak kromatinde bulunur ve SIRT7 çoğunlukla nükleolde bulunur.

Tablo 2.1: Sirtuinlerin özellikleri ve fonksiyonları

SIRT	**Hücre içi yerleşimi**	**Öne çıkan fonksiyonları**
SIRT1	Nukleus/Sitoplazma	Hücre döngüsü regülasyonu, hücre proliferasyonu, gen ekspresyonu, kromatin modifikasyonu, genomik stabilite, enerji metabolizması, stres tepkisi, hücre sağkalımı
SIRT2	Nukleus/Sitoplazma	Hücre döngüsü regülasyonu, hücre sağkalımı
SIRT3	Mitokondri	Enerji metabolizması, stres tepkisi, hücre sağkalımı
SIRT4	Mitokondri	Enerji metabolizması, hücre döngüsü regülasyonu, stres tepkisi, hücre sağkalımı
SIRT5	Mitokondri	Enerji metabolizması, stres tepkisi, hücre sağkalımı
SIRT6	Nukleus	Enerji metabolizması, stres tepkisi, hücre sağkalımı
SIRT7	Nukleus	Enerji metabolizması, stres tepkisi, hücre sağkalımı, genomik stabilite

Ek olarak, SIRT'lerin lokalizasyonu, farklı hücre tiplerine ve hücre döngülerine bağlıdır. İkinci en önemli farkın ise SIRT protein ailesi üyelerinin katalitik aktivite seviyesi olduğu düşünülmektedir (65).

2.7.1. Sirtuin Ve Kanser

Son yıllarda, sirtuinlerin kanser biyolojisindeki rolü giderek daha belirgin hale geldi ve artan kanıtlar, sirtuinlerin kanser hücrelerinde hücresel metabolizma, kromatin yapısının düzenlenmesi ve genomik stabilitenin korunması gibi birçok süreci düzenlediğini göstermektedir (67). SIRT1, kansere karıştığı gösterilen ilk sirtuindi. SIRT1'in p53 aracılı tümör supresyonunu baskıladığı gösterildi. Bu bulgudan bu yana, SIRT1'in kanserin tipine ve evresine bağlı olarak hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik rollere sahip olduğu gösterilmiştir.

SIRT2, hücre siklusu ve hücre bölünmesi üzerinde etkili olan bir sirtuin üyesidir. Hücrelerin doğru şekilde bölünmesini sağlamak ve DNA hasarının onarımını yönetmek gibi önemli görevleri vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA ÖRNEKLERİ

Çalışmamızda 2016-2021 yılları arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Bölümü'nde kolorektal adenokarsinom tanısı almış 104 olguya ait kolon rezeksiyon materyalleri dahil edildi.

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nden 28.04.2021 tarihli 2021/514/200/11 nolu karar ile yerel etik kurul onayı alındı ve bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, 2022/069 proje kod numarası ile desteklendi.

Olgulara ait parametreler, hastane otomasyon sistemi kullanılarak tarandı. Hastaların klinik evrelendirmesi, kolorektal kanserler için 'America Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control (AJCC/UICC)'nin 8. Baskı TNM sınıflaması kullanılarak hesaplandı.

Olgularda değerlendirilen parametreler;

Yaş: tanı anındaki yaşı

Cinsiyet

Tümör yerleşim yeri: tümörün kolondaki yerleşim yerine göre sağ/sol

T, N, M Değerleri

Lenfovasküler invazyon: var/ yok

Perinöral invazyon: var/yok

Metastaz/nüks: var/ yok,

İmmunhistokimyasal SIRT1 ekspresyonu: Düşük ekspresyon / Yüksek ekspresyon

İmmunhistokimyasal SIRT2 ekspresyonu: Düşük ekspresyon / Yüksek ekspresyon

Araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. Kolorektal kanseri tanısı olması

2. Patoloji preparatında SIRT1 ve SIRT2 expresyonu çalışılacak kadar yeterli numunenin olması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. İğne biyopsileri ve diğer materyalin sınırlı olduğu vakalar

2. Patoloji arşivinde hastaya ait parafin blokların mevcut olmaması

3. Hastanın ikinci bir primer tümörünün olması

3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYAL İNCELEME

Olgulara ait H&E boyalı kesitler, formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş bloklar arşivden çıkarılarak incelendi. Hazır camlara bakılarak en çok tümör dokusunu ve beraberinde normal dokuyuda içeren uygun parafin blok seçimi yapıldı. Hazır camları bulunamayan bloklardan tekrardan H&E boyama yapılarak uygun blok tespit edildi. Her bir olgu için, bir adet tanısal parafin blok saptandı.

SIRT1 (B-7, mouse monoclonal antibody, sc-74465) ve SIRT2 (A-5, mouse monoclonal antibody, sc-28298) ile boyamadan önce bir preparatta uygun dilüsyon oranını bulmak için çeşitli sulandırma oranları denendi ve uygun sulandırma SIRT1 antikoru için 1/300 ve SIRT2 antikoru için 1/100 olarak belirlendi. İç ve dış kontroller, Human Protein Atlas'taki (http://www.proteinatlas.org/) dokuların SIRT1 ve SIRT2 boyanma skorları göz önünde bulundurularak seçildi.

İmmünohistokimyasal boyama işlemi 'Ventana Medical System-Benchmark Ultra/ISH Staining' ile gerçekleştirildi. 'Ultraview Universal DAB Detection Kit' kullanılarak şu prosedürler uygulandı:

1. Parafin bloklardan kesitler 4 mikron kalınlığındaki pozitif şarjlı lamlara alındı.

2. 70˚C'lik etüvde 1 saat bekletildi.

3. Lamlar Benchmark Ventana Ultra marka immünohistokimya cihazına alındı.

4. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:8'de (CC1) antijen geri kazanımı yapıldı.

5. Antikor enkübasyonu: Primer antikor süresi 2 saat olacak şekilde 1/300 oranında dilüsyon ile SIRT1 (B-7) ve 1/100 oranında dilüsyon ile SIRT2 (A-5) antikoru uygulandı.

6. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen (Ventana Medical Systems) 16 dakika uygulandı.

7. Bluing Reagent (mavileştirme solüsyonu) (Ventana Medical Systems) 4 dakika uygulandı.

8. Lamlar deterjanlı suyla yıkandı.

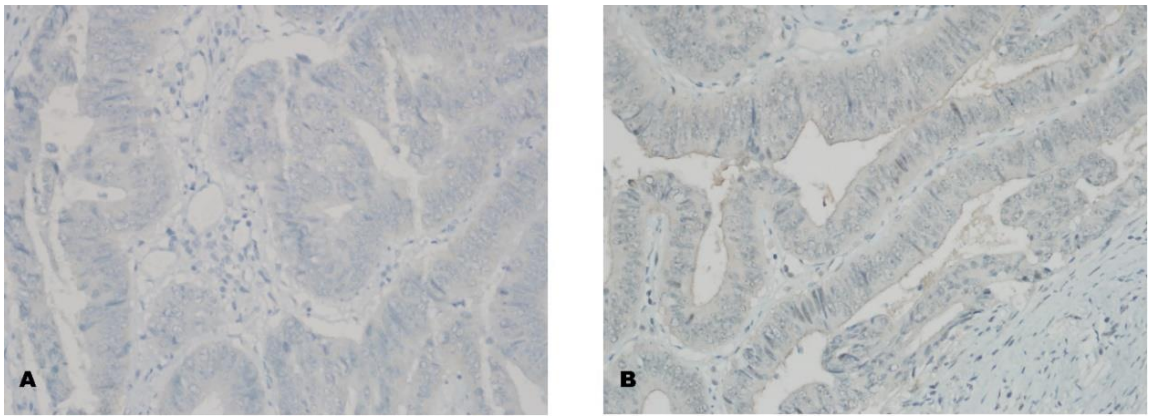
9. Lamlar absolü alkolde 2 kez çalkalandı.

10. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı.

Boyama sonrası tüm kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi.

3.3. SİRTUİN EKSPRESYONLARININ YORUMLANMASI

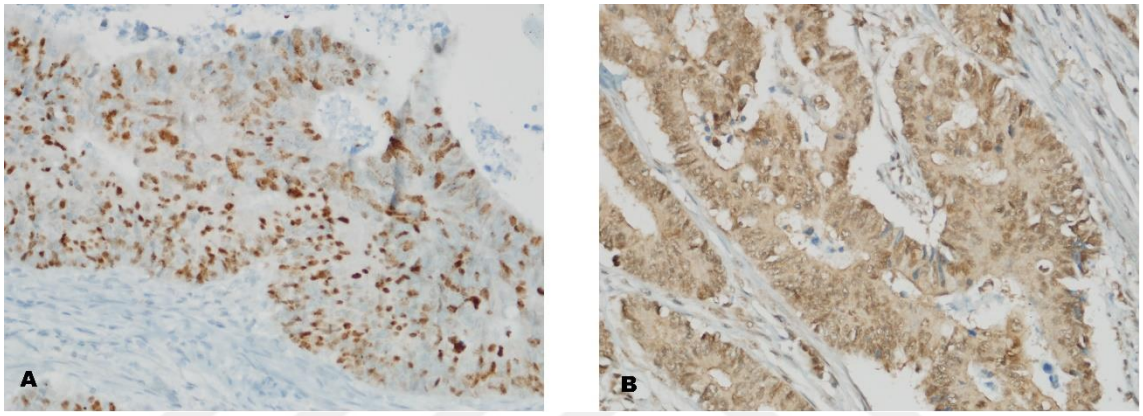
SIRT1 ve SIRT2 için negatif boyanmalar Şekil 3.1' de, pozitif boyanmalar Şekil 3.2' de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Kolorektal kanserli SIRT1 VE SIRT2 negatif hastalarda boyanma**, A-** SIRT1 negatif İHK X400, **B-** SIRT2 negatif İHK X400

SIRT1 (B-7) ve SIRT2 (A-5) için bir skorlama sistemi oluşturuldu. Boyanma skorları daha önceki çalışmalarda bildirildiği gibi semikantitatif bir puanlama yöntemi kullanılarak hesaplandı (22,23). Boyamanın yaygınlığı ve yoğunluğu hastaların klinik özelliklerine ve sonuçlarına kör olarak değerlendirildi. Boyamanın yaygınlığı olarak

pozitif hücrelerin yüzdesi hesaplandı (%0=0, 1= %1-25, 2= %26-50, 3= %51-75, 4=%76-100). Boyamanın yoğunluğu bilinen harici pozitif kontrol ile karşılaştırılarak değerlendirildi (0, negatif; 1, zayıf; 2, orta; 3, güçlü). Boyanma yüzdesi ve yoğunluğu kullanılarak elde edilen nihai bir immunhistokimya skoru (Allred skor) hesaplandı. İHK skoru temel alınarak SIRT1 ve SIRT2 ekspresyonu high ekspresyon (skor >3) ve low ekspresyon (skor ≤3) olarak sınıflandırıldı. Skor için cut-off değer; high ve low ekspresyonların ortalaması alınarak elde edildi.



Şekil 3.2: Kolorektal kanserli SIRT1 ve SIRT2 pozitif hastalarda boyanma**, A**-SIRT1 pozitif İHK X400**, B-** SIRT2 pozitif İHK X400

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar, hastaların yaş, cinsiyet, TNM sınıflamaları, sağkalım süreleri, tümör histolojik tipleri, tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastazı, K-RAS mutasyonu vb. gibi demografik, klinik, patolojik verileri ile istatistiksel olarak SPSS v22 ile analiz edildi. Çalışma grubunun tanımlayıcı istatistikleri (yüzde, ortalama, ortanca, dağılımlar ve grafikleri) belirlendi. Grupların birbirleri ile karşılaştırılmaları için nonparametrik testler; kategorik verilerin araştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma için izlenen kılavuz

Çalışma tasarımı için STARD (Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies) araştırma kılavuzu kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE KARAKTERİSTİKLERİ

Çalışmaya 104 kolorektal adenokarsinom tanılı hasta dahil edilmiştir.

Ortalama yaş 61,95±11,27 olup hastaların yaşları 24 ila 83 arasında değişmektedir.

Hasta grubunun %67,3' ü erkeklerden, %32,7' si kadınlardan oluşmaktaydı.

Tümör lokalizasyonu açısından ise % 21,2 sağ kolon, % 78,8 sol kolondan köken almaktaydı.

Histolojik grade yönünden hastaların %3,8' inde tümörler iyi diferansiye, %76,9' und aorta diferansiye, %19,2' sinde az diferansiye idi.

Mikroskopik tömör yayılımı- T evresi yönünden incelendiğinde 2. evredeki hastalar %4,8; 3.evre %57,7 ve 4. evre %37,5 idi.

Kolorektal kanserli hastaların %70,2' sinde lenfovasküler invazyon gözlendi.

Kolorektal kanserli hastaların %61,5' inde perinöral invazyon gözlendi.

Lenf nodu evreleri açısından hastaların %34,6' sı evre 0, %26,9' u evre 1 ve %38,5' i evre 2 idi. Metastaz hastaların % 17,3' ünde mevcuttu.

TNM sınıflaması açısından çalışma grubu değerlendirildiğinde, hastaların %1,9' u evre 1, %27,9' u evre 2, %51,9' u evre 3, %18,3' ü evre 4 idi.

Dukes sınıflamasına göre ise hastaların %1,9' u B1, %22,1' i B2, %7,7' si C1, %51' i C2, %17,3' ü D evresi idi.

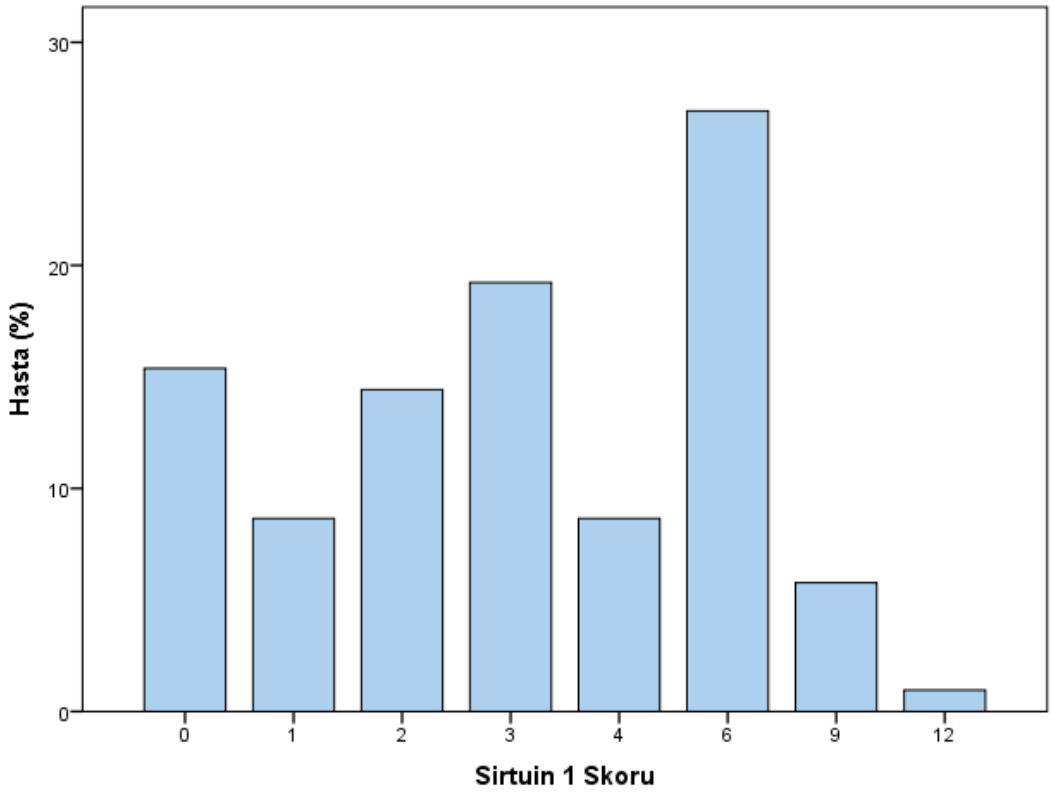
Çalışma grubunun RAS yolağı mutasyonları incelendiğinde hastaların %46,2' sinde K-RAS mutasyonu, %7,7' sinde N-RAS mutasyonu, %1,9' unda B-RAF mutasyonu saptandı. Mismatch repair genleri 104 hastada bulunmamakta idi.

Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1' de sunulmuştur.

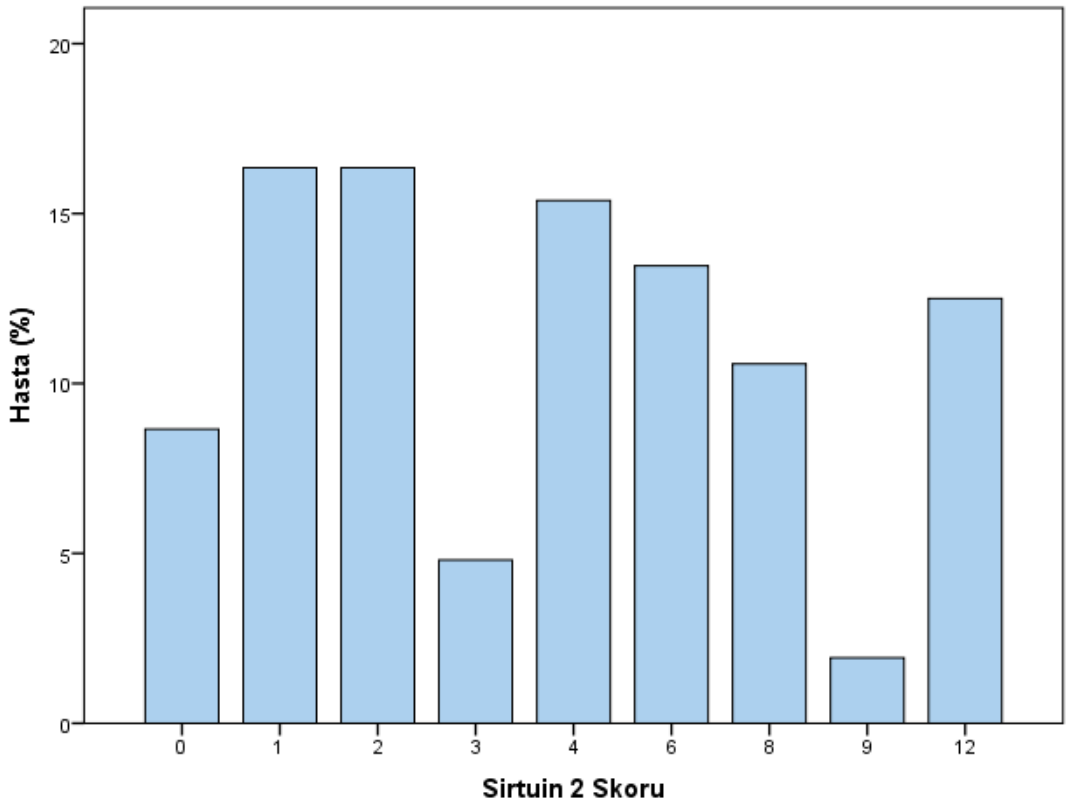
Tablo 4.1: Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

		Sayı	**%**
Yaş		24-83 arası	61,95±11,27 (ortalama)
Cinsiyet	kadın	34	32,7
	erkek	70	67,3
Tümörün Lokalizasyonu	sağ	22	21,2
	sol	82	78,8
Histolojik Grade	iyi diferansiye	4	3,8
	orta diferansiye	80	76,9
	az diferansiye	20	19,2
Mikroskopik Tümör Yayılımı/T evresi	2	5	4,8
	3	60	57,7
	4	39	37,5
Lenfovasküler invazyon	yok	31	29,8
	var	73	70,2
Perinöral invazyon	yok	40	38,5
	var	64	61,5
Lenf nodu evresi	0	36	34,6
	1	28	26,9
	2	40	38,5
Metastaz var mı?	yok	86	82,7
	var	18	17,3
TNM evresi	1	2	1,9
	2	29	27,9
	3	54	51,9
	4	19	18,3
Dukes Evresi	B1	2	1,9
	B2	23	22,1
	C1	8	7,7
	C2	53	51,0
	D	18	17,3
K-RAS	Wild	56	53,8
	Mutant	48	46,2
N-RAS	Wild	96	92,3
	Mutant	8	7,7
B-RAF	Wild	102	98,1
	Mutant	2	1,9
Mismatch Repair Genes	Yok	104	100,0
Sirtuin 1 boyanma kuvveti	0	16	15,4
	1	10	9,6
	2	26	25,0
	3	52	50,0
Sirtuin1 boyanma yaygınlığı	0	16	15,4
	1	43	41,3
	2	35	33,7
	3	9	8,7
	4	1	1,0
Sirtuin 2 boyanma kuvveti	0	9	8,7
	1	33	31,7
	2	47	45,2
	3	15	14,4
Sirtuin 2 boyanma yaygınlığı	0	9	8,7
	1	23	22,1
	2	27	26,0
	3	21	20,2
	4	24	23,1

Sirtuinlerin boyanma kuvveti ve yaygınlığı değerlendirilerek hesaplanan SIRT1 1 ve SIRT2 skorlarının hasta sayılarına göre dağılımları Şekil 4.1 ve Şekil 4.2' de sunulmuştur.



Şekil 4.1: SIRT1 skorlarının hastalara göre dağılımı



Şekil 4.2: SIRT2 skorlarının hastalara göre dağılımı

4.2. HASTA ÖZELLİKLERİNİN SIRT1 VE SIRT2 SKORUNA GÖRE İNCELENMESİ

Çalışma grubu sirtuin ekspresyon seviyelerine göre değerlendirildiğinde, hastaların %38,5' inde SIRT1 ekspresyonu düşük, %61,5' inde ise yüksek saptandı. SIRT2 ekspresyonu ise %41,3 hastada düşük iken %58,7 hastada yüksek olarak saptandı. SIRT1 ve SIRT2 ekspresyon seviyeleri Tablo 4.2' de sunulmuştur.

Tablo 4.2: SIRT1 ve SIRT2 ekspresyon seviyeleri

		Sayı	%
Sirtuin1 Ekspresyon Seviyesi	düşük	40	38,5
	yüksek	64	61,5
Sirtuin 2 Ekspresyon Seviyesi	düşük	43	41,3
	yüksek	61	58,7

SIRT1 ekspresyon seviyeleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 4.3' de sunulmuştur.

Tablo 4.3: SIRT1 ekspresyon seviyeleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

		Sirtuin1 Ekspresyon Seviyesi		**p**
		Düşük (n=40)	**Yüksek (n=64)**	
Yaş	(ortalama)	62,75±11,74	61,45±11,04	0,571
Cinsiyet	Kadın	13	21	0,574
	Erkek	27	43	
Tümörün Lokalizasyonu	sağ	12	10	0,068
	sol	28	54	
Histolojik Grade	iyi diferansiye	3	1	0,145
	orta diferansiye	32	48	
	az diferansiye	5	15	
TNM evresi	1	2	0	0,057
	2	10	19	
	3	17	37	
	4	11	8	
Dukes Evresi	B1	2	0	0,157
	B2	8	15	
	C1	2	6	
	C2	18	35	
	D	10	8	
Metastaz var mı?	yok	30	56	0,116
	var	10	8	
Lenf nodu evresi	0	15	21	0,611
	1	12	16	
	2	13	27	
MikroskopikTümörYayılımı / T evresi	2	3	2	0,588
	3	22	38	
	4	15	24	
Lenfovasküler invazyon	yok	13	18	0,664
	var	27	46	
Perinöral invazyon	yok	17	23	0,539
	var	23	41	
KRAS	Wild	16	40	0,021
	Mutant	24	24	
NRAS	Wild	39	57	0,114
	Mutant	1	7	
BRAF	Wild	39	63	0,624
	Mutant	1	1	

SIRT1 seviyelerine göre gruplar arasında; yaş ortalamaları (p=0,571), cinsiyet (p=0,574), tümörün lokalizasyonu (p=0,068), histolojik grade (p=0,145), TNM evresi (p=0,057), Dukes evresi (p=0,157), metastaz varlığı (p=0,116), lenf nodu evresi (p=0,611), mikroskobik tümör yayılımı (p=0,588), lenfovasküler invazyon (p=0,664), perinöral invazyon (p=0,539) ile anlamlı ilişki saptanmadı.

RAS mutasyonları arasında ise K-RAS (p=0,021) ile anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu, N-RAS (p=0,114) ve B-RAF (p=0,624) için anlamlı ilişki yoktu.

SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması ise Tablo 4.4' de sunulmuştur.

SIRT2 seviyelerine göre gruplar arasında; yaş ortalamaları (p=0,094), tümörün lokalizasyonu (p=0,635), histolojik grade (p=0,779), lenf nodu evresi (p=0,465), mikroskobik tümör yayılımı (p=0,889), lenfovasküler invazyon (p=0,097), perinöral invazyon (p=0,505) ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Cinsiyete göre; SIRT2 ekspresyon seviyeleri erkeklerde anlamlı yüksek (p=0,03) idi.

SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile TNM evresi (p=0,043) arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu.

SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile Dukes evresi (p=0,035) arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu.

SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile metastaz varlığı (p=0,004) arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu.

RAS mutasyonları arasında ise K-RAS (p=0,047) ve N-RAS (p=0,02) ile anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu.

B-RAF (p=0,802) için anlamlı ilişki yoktu.

SIRT2 için istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerde ilişki zıt yönlüydü. SIRT2 seviyesi düşük iken TNM evresi (p=0,043), Dukes evresi (p=0,035), metastaz varlığı (p=0,004) artış göstermekteydi.

Tablo 4.4: SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

		Sirtuin2 Ekspresyon Seviyesi		**p**
		Düşük (n=43)	**Yüksek (n=61)**	
Yaş	(ortalama)	59,74±10,49	63,51±11,63	0,094
Cinsiyet	Kadın	19	15	0,03
	Erkek	24	46	
Tümörün Lokalizasyonu	sağ	8	14	0,635
	sol	35	47	
Histolojik Grade	iyi diferansiye	2	2	0,779
	orta diferansiye	34	46	
	az diferansiye	7	13	
TNM evresi	1	0	2	0,043
	2	11	18	
	3	19	35	
	4	13	6	
Dukes Evresi	B1	0	2	0,035
	B2	8	15	
	C1	4	4	
	C2	18	35	
	D	13	5	
Metastaz var mı?	yok	30	56	0,004
	var	13	5	
Lenf nodu evresi	0	15	21	0,465
	1	14	14	
	2	14	26	
Mikroskopik Tümör Yayılımı_T evresi	2	2	3	0,889
	3	26	34	
	4	15	24	
Lenfovasküler invazyon	yok	9	22	0,097
	var	34	39	
Perinöral invazyon	yok	17	23	0,505
	var	26	38	
KRAS	Wild	18	38	0,047
	Mutant	25	23	
NRAS	Wild	43	53	0,020
	Mutant	0	8	
BRAF	Wild	42	60	0,802
	Mutant	1	1	

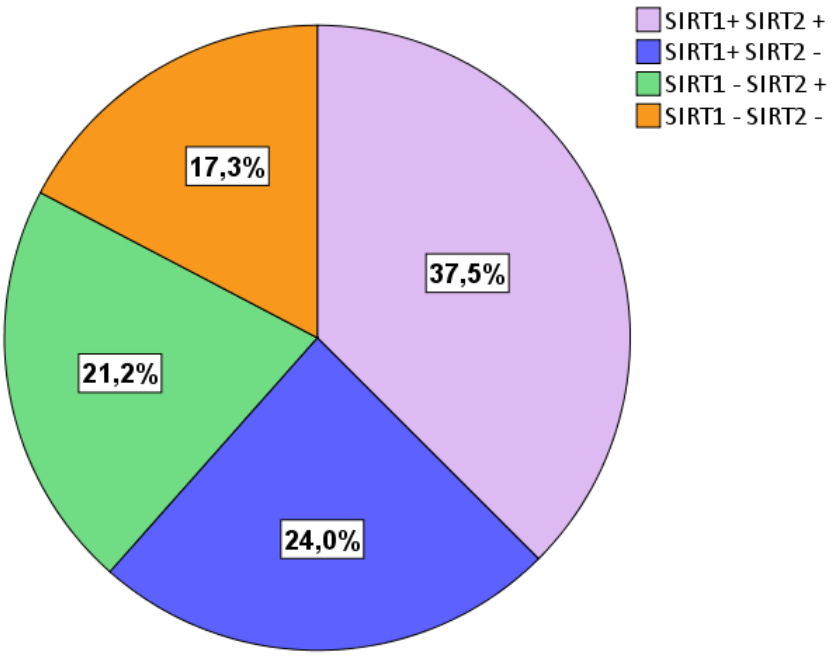
4.3. SIRT1 VE SIRT2 UYUMUNUN KLİNİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

SIRT1 ve SIRT2 ekspresyon seviyeleri arasındaki uyum incelendiğinde; hasta grubunun %37,5' inde SIRT1 ve SIRT2 pozitif iken, %24' ünde SIRT1 pozitif ve SIRT2 negatif, %17,3' ünde SIRT1 negatif ve SIRT2 pozitif, % 17,3' ünde hem SIRT1 hem SIRT2 negatif idi.

SIRT1 ve SIRT2 ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişki, Tablo 4.5 ve Şekil 4.3' de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: SIRT1 ve SIRT2 uyumu

SIRT1 / SIRT2 uyumu	**Sayı (n)**	**Yüzde (%)**
SIRT1 pozitif - SIRT2 pozitif	39	37,5
SIRT1 pozitif - SIRT2 negatif	25	24
SIRT1 negatif - SIRT2 pozitif	22	21,2
SIRT1 negatif - SIRT2 negatif	18	17,3
Toplam	104	100



Şekil 4.3: SIRT1 ve SIRT2 uyumunun grafiksel gösterimi

SIRT1 ve SIRT2 birlikteliği ile klinik parametrelerin ilişkileri Tablo 4.6' da gösterilmektedir.

Tablo 4.6: SIRT1 ve SIRT2 uyumu ile klinik parametrelerin karşılaştırılması

		SIRT1 / SIRT2 uyumu				**p**
		+/ + (n=39)	+/ - (n=25)	-/ + (n=22)	-/ - (n=18)	
Yaş	<65 yaş	21	17	10	10	0,471
	>65 yaş	18	8	12	8	
Cinsiyet	Kadın	8	13	7	6	0,076
	Erkek	31	12	15	12	
Tümörün Lokalizasyonu	sağ	3	4	8	4	0,237
	sol	33	21	14	14	
Histolojik Grade	iyi diferansiye	1	0	1	2	0,41
	orta diferansiye	29	19	17	15	
	az diferansiye	9	6	4	1	
TNM evresi	1	0	0	2	0	0,03
	2	13	6	5	5	
	3	24	13	11	6	
	4	2	6	4	7	
Dukes Evresi	B1	0	0	2	0	0,06
	B2	11	4	4	4	
	C1	3	3	1	1	
	C2	23	12	12	6	
	D	2	6	3	7	
Metastaz var mı?	yok	37	19	19	11	0,012
	var	2	6	3	7	
Lenf nodu evresi	0	14	7	7	8	0,738
	1	8	8	6	6	
	2	17	10	9	4	
Mikroskopik Tümör Yayılımı / T evresi	2	1	1	2	1	0,792
	3	24	14	10	12	
	4	14	10	10	5	
Lenfovasküler invazyon	yok	13	5	9	4	0,366
	var	26	20	13	14	
Perinöral invazyon	yok	14	9	9	8	0,919
	var	25	16	13	10	
KRAS	Wild	28	12	10	6	0,028
	Mutant	11	13	12	12	
NRAS	Wild	32	25	21	18	0,022
	Mutant	7	0	1	0	
BRAF	Wild	28	25	22	17	0,519
	Mutant	1	0	0	1	

SIRT1 ve SIRT2 birlikteliği durumunda gruplar arasında; yaş (p=0,471), cinsiyet (p=0,076), tümörün lokalizasyonu (p=0,237), histolojik grade (p=0,41), Dukes evresi (p=0,06), lenf nodu evresi (p=0,738), mikroskobik tümör yayılımı (p=0,792), lenfovasküler invazyon (p=0,366), perinöral invazyon (p=0,919) ile anlamlı ilişki saptanmadı.

SIRT1 ve SIRT2 birlikteliği ile TNM evresi (p=0,03) ve metastaz varlığı (p=0,012) yönünden anlamlı ilişki mevcuttu.

RAS mutasyonları arasında ise K-RAS (p=0,028) ve N-RAS (p=0,022) ile anlamlı istatistiksel ilişki mevcuttu, B-RAF (p=0,519) için anlamlı ilişki yoktu.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde ilk üçteki yerini korumaya devam etmektedir (68). Çalışmamızda 104 kolorektal adenokarsinom tanılı hastada SIRT1 ve SIRT2 gen ekspresyonu araştırılarak bu sirtuinlerin klinik parametreler ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Çalışma grubu sirtuin ekspresyon seviyelerine göre değerlendirildiğinde, kolorektal kanserli hastaların %38,5' inde SIRT1 ekspresyonu düşük, %61,5' inde ise yüksek idi. Hong ve ark. yaptığı ve 265 hastadan oluşan çalışmada SIRT1 ekspresyon yüksekliği %24,5 olarak saptanmıştır (69). Öte yandan, SIRT1 tüm sirtuinler arasında en kapsamlı çalışılanı olmakla beraber, literatürde, kolorektal kanserlerde hem yükseldiğine (70), hem de düştüğüne dair çalışmalar vardır (71-72). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, SIRT1'in bu tür ikili rollerinin hücre içindeki lokalizasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (73). SIRT1 başta nükleer bir protein olarak tanımlanmıştı, ancak sonraki çalışmalar SIRT1'in en az iki nükleer eksport sinyali içerdiğini ve dolayısıyla nükleositoplazmik geçişinin olduğunu gösterdi (74). SIRT1'in farklı hücre içi lokalizasyonlarının, normal ve kanser hücrelerinde substrat özgüllüğünü etkileyebileceğini gösteren yeni kanıtlar da vardır.

Çalışmamızda SIRT1 ekspresyon seviyeleri ile hastaların tümör proliferasyonu gösteren parametreler arasında ilişki saptamadık. Hong ve ark. çalışmasında da sadece vasküler invazyonla korelasyon saptanmış, diğer tüm klinikopatolojik parametrelerle ve sağkalım yönünden anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (69). Öte yandan bizim bulgularımızın aksine klinik parametrelerle ilişki raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır. Lv ve ark. çalışmasında SIRT1 ekspresyonu ileri evre tümörlerde, lenf nodu tutulumu ve metastaz olan hastalarda yüksek saptanmış, ayrıca düşük sağkalım ve hastalıksız süre ile de anlamlı ilişki belirtilmiştir (13). Liu ve ark. çalışmasında ise SAD1/UNC84 domain protein-2 (SUN2)' nin down-regülasyonu sonucu SIRT1 ile etkileşime girdiğini ve böylece BDNF/TrkB sinyalini aktive ederek kolon kanseri metastazını arttırdığını ileri sürmüşlerdir (75). Lee ve ark. ise serin 27 üzerinde fosforilasyon yoluyla stabilize edilen SIRT1 in, kolon kanseri hücrelerinde onkojenik etkiler oluşturduğunu göstermişlerdir (76). Jung ve ark.da IL-1β ile indüklenen SIRT1 up-regülasyonunun, c-Jun'un nükleer birikimi yoluyla proinflamatuar sitokinlerin

üretimini uyararak kolon kanseri büyümesine ve ilerlemesine yol açtığını göstermişlerdir (77). Song ve ark. leptinin Nrf2'ye bağımlı SIRT1 aşırı ekspresyonunu indükleyerek kolon karsinogenezinde rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (78). Kanser ilaçlarına karşı direnç gelişiminde SIRT1 in rolünü konu alan derlemelerinde, Yousafzai ve ark. overekspresyon ile ilaç direncinin arttığına işaret etmişlerdir (79).

Literürde SIRT1 azalışının kötü prognostik gösterge olduğunu ve SIRT1 aktivasyonu ile tömürün geriletilebileceğini öne süren çalışmalar da vardır. García-Martínez ve ark. çalışmalarında KRK hücrelerinde D vitamininin SIRT1 üzerinden antiproliferatif etkiye yol açtığını göstermişler ve SIRT1 aktivatörlerinin kanser tedavileri için kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (80). Meng ve ark. da miR-34a'nın, SIRT1'i inhibe ederek ve NF-κB/B7-H3/TNF-a eksenini tetikleyerek KRK proliferasyonununa yol açtığını göstermişlerdir (81). Li ve ark. ise miR-141in SIRT1' i hedefleyip inhibe ederek kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını sağladığını ve apoptozunu engellediğini saptamışlardır (82). Kabra ve ark. SIRT1' in yıkılmasının tümör oluşumunu hızlandırdığını, SIRT1 aşırı ekspresyonunun ise tümör oluşumunu engellediğini raporlamışlardır (71).

SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile klinik özelliklerin ilişkisini değerlendirdiğimizde TNM evresi, Dukes evresi, metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki saptadık. SIRT1 ve SIRT2 birlikteliğinde de TNM evresi ve metastaz varlığı yönünden anlamlı ilişki mevcuttu. Literatür incelendiğinde, sirtuin ailesinin özellikle KRK' lerde metastaz ile ilişkili olduğu gözlenmekle beraber, bu ilişkinin yönü ve kapsamı halen tartışmalıdır (83). Zhang ve ark. SIRT2' nin normal komşu dokulara kıyasla KRK biyopsi örneklerinde down-regüle edildiğini ortaya çıkardı (84). SIRT2 immün boyaması büyük ölçüde kolon epitel hücrelerinin sitoplazmasında lokalize olurken, azalmış SIRT2 ekspresyonu, kolon kanserinde olumsuz klinikopatolojik özellikler ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmişti (84). Cheon ve ark. spesifik bir SIRT2 inhibitörü olan AK-1 in, kolon karsinomu hücrelerinde hücre siklusunu durdurarak kanserin ilerleyişini azalttığını göstermişlerdir (85). Hu ve ark. SIRT2'nin inhibisyonunun STAT3/VEGFA sinyal yolunun inaktivasyonu yoluyla tümör anjiyogenezini sınırladığını saptamışlardır (86). Tüm çalışmalar birlikte ele alındığında, KRK' de SIRT2' nin potansiyel zıt rolleri olabileceği düşünülmektedir. Literatürdeki çalışmalardaki majör kısıtlılık, nispeten düşük sayıdaki örneklem gruplarıdır. 'Online

database' ler ile yapılan çalışmalar ise protein seviyesinden ziyade mRNA üzerinedir (22). Bizim çalışmamız, özellikle SIRT2 ekspresyon düşüklüğü ile metastaz ilişkini ortaya koymuş, SIRT1 yönünden ise desteklememiştir.

Çalışmamızın bir diğer önemli sonucu K-RAS mutasyonu ile hem SIRT1, hem SIRT2, hem de ikisinin birlikte eksprese olduğu gruplar arasındaki anlamlı ilişki idi. KRAS onkogeni, 1960'larda keşfedilmesinden bu yana malignitelerde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır (87). KRAS mutasyonu, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörlerine direnci belirlemede en önemli belirleyici belirteçlerden biridir (88). Bununla birlikte, KRAS mutasyonu, olumsuz bir prognoz belirteci olmanın yanısıra, ilgi çekici bir araştırma alanı ve tedavi seçeneği kimliği de kazanmaktadır (88-89). Günümüzde, ilerlemiş KRAS mutant mikrosatellit stabil KRK' li hastaların tedavisindeki kemoterapi seçeneklerimiz (FOLFIRI, FOLFOX or FOLFOXIRI) artı anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ilaçları (örn. bevacizumab ve aflibercept) dır (90). Farklı olası tedaviler için KRAS sinyal yolağında sorumlu süreçleri netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu kapsamda sirtuin ve KRAS mutasyonu ilişkisi halihazırda kolorektal kanserlerde literatürde bulunmamaktadır, diğer kanserler yönünden ise oldukça az literatür olmakla beraber ilgi çekicidir. Teasley ve ark. tarafınca yapılan ve endometrium ve over kanserli hasta grubunda K-RAS ve SIRT1 ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, SIRT1' in nükleer ekspresyonunun endometriozis ile ilişkili yumurtalık kanserlerinde KRAS ekspresyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (91). Yine Cheng ve ark. tütün maruziyeti ile akciğer kanseri konusundaki çalışmalarında tütün maruziyeti ile SIRT1 artışının, K-RAS' ın SIRT1 tarafından deasetilasyonu, Ras-GTP' nin Ras-GDP' ye dönüşümünü artırarak ERK1/2' nin aşağı akışını aktive ettiğini tespit etti (92).

Öte yandan da, Ras mokelüler yolağının da SIRT1 transkripsiyonunu düzenleyebileceğini, sonuç olarak, SIRT1'in inhibisyonunun, yüksek riskli hastalarda tümör ilerlemesinin önlenmesi için etkili bir strateji olabileceğini ifade etmişlerdir (92). Jing ve ark. yaptığı ve SIRT2 ile KRAS4a ilişkisininin moleküler yolaklarını araştırdıkları çalışmalarında SIRT2' nin K-Ras4a'dan yağ açil gruplarının uzaklaştırılmasını katalize ettiğini, K-Ras4a'nın iç zar lokalizasyonunu desteklediğini, A-Raf ile etkileşimini arttırdığını ve böylece hücresel transformasyonu sağladığını gösterdiler (93). Yakın dönemde bu mekanizmalar üzerinden SIRT2' ye yönelik

terapötik hedefler gündeme gelmiştir (94). Yang ve ark. SIRT2' nin KRAS mutant kanserlerde bir tedavi hedefi olabileceğini göstermişlerdir (95). Bu konuda literatürde in vitro çalışmalar ve hayvan çalışmaları mevcuttur. Bajpe ve ark. in vitro çalışmasında SIRT2 inhibisyonu ile, KRAS mutant kolorektal kanserlerdeki mevcut ilaç dirençlerinin gerilediğini göstermişlerdir (96). Ancak bu çalışmada bu ilişki in vivo şartlarda teyit edilememiştir. Bunun başlıca sebeplerini yazarlar, hastaların anti-EGFR ilaçlar haricinde sirtuin mekanizmasını etkileyebilecek farklı kemoterepötikleri de kullanmaları ve in vivo ortamdaki sirtuinlerin izoformlarının değişmiş olabileceği ve bunun da ilaç direnci üzerindeki etkilerini değiştirmesi olarak belirtmişlerdir (96). Song ve ark. nın sıçanlar ile yaptıkları bir çalışmada SIRT2 delesyonunun K147 asetilasyon durumunu düzenleyerek KRAS kaynaklı tümörogenezi arttırdığı gösterilmiştir (97). Çalışmamızın ise bu kapsamda, SIRT1 ve SIRT2 düşük olduğu hastalarda KRAS mutantlığı ile ilişkisinin kolorektal kanserlerde olduğunu göstermesi ile literatüre katkı yaptığını değerlendirmekteyiz. Bu kapsamda farklı KRK modelleri ile çoklu SIRT üyelerinin entegre analizi ve aynı SIRT üyesinin metastaz öncesi ve sonrası gibi KRK gelişiminin farklı aşamalarındaki rolünün de araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki hasta sayısının görece az oluşudur. İkincisi çalışmanın retrospektif dizaynından dolayı, hastaların tanı, tedavi ve prognozları konusunda tüm belirteçlere ait tam verilerin elde edilemeyişidir. Üçüncüsü, çalışmamızda yalnızca İHK tekniği kullanılmıştır ve mevcut doku örnekleri parafin bloklardan retrospektif olarak elde edilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar şunlardır:

1- Çalışmamıza dahil ettiğimiz 104 olgu, 24 ila 83 yaş arası olup, ortalama yaş 61,95±11,27 dir. Erkek/kadın oranı 2,05'dir.

2- Erkek hastalarda SIRT2 ekspresyon seviyeleri kadın hastalara göre daha yüksek düzeydedir. SIRT1 ekspresyonu ise kadın ve erkek cinsiyette benzerdir.

3- Tümörün lokalizasyonu ve histolojik grade açılarından SIRT1 ve SIRT2 ekspresyon seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

4- SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile TNM, Dukes sınıflamaları ve metastaz varlığı gibi prognoz göstergeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. SIRT 1 de bu kapsamda anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5-SIRT1 ve SIRT2 ekspresyon seviyeleri ile vasküler/perinöral invazyon, lenf nodu tutulumu, mikroskopik tümör yayılımı yönlerinden istatiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

6- SIRT1 ve SIRT2 birlikteliği ile TNM evresi ve metastaz varlığı yönünden anlamlı ilişki mevcuttu.

7- Hem SIRT1 hem de SIRT2; prognostik bir belirteç olan KRAS mutasyonu varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkilidir.

8- SIRT1 ve SIRT2' nin kolorektal kanserlerde tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

9- Sonuçlarımızın daha geniş hasta sayısının olduğu ve klinik verilerin daha iyi toplanabildiği, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Morgan, E., Arnold, M., Gini, A., Lorenzoni, V., Cabasag, C. J., Laversanne, M., et al. (2023). Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut, 72*(2), 338-344.
2. West, A. C., Johnstone, R. W. (2014). New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest, 124*(1), 30-39.
3. Song, N. Y., Surh, Y. J. (2012). Janus-faced role of SIRT1 in tumorigenesis. *Ann N Y Acad Sci, 1271*(1), 10-19.
4. Chen, W. Y., Wang, D. H., Yen, R. C., Luo, J., Gu, W., Baylin, S. B. (2005). Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses. *Cell, 123*(3), 437-448.
5. Dai, J. M., Wang, Z. Y., Sun, D. C., Lin, R. X., Wang, S. Q. (2007). SIRT1 interacts with p73 and suppresses p73-dependent transcriptional activity. *J Cell Physiol, 210*(1), 161-166.
6. Marshall, G. M., Liu, P. Y., Gherardi, S., Scarlett, C. J., Bedalov, A., Xu, N., et al. (2011). SIRT1 promotes N-Myc oncogenesis through a positive feedback loop involving the effects of MKP3 and ERK on N-Myc protein stability. *PLoS Genet, 7*(6), e1002135.
7. Ford, J., Jiang, M., Milner, J. (2005). Cancer-specific functions of SIRT1 enable human epithelial cancer cell growth and survival. *Cancer Res, 65*(22), 10457-10463.
8. Herranz, D., Maraver, A., Canamero, M., Gomez-Lopez, G., Inglada-Perez, L., Robledo, M., et al. (2013). SIRT1 promotes thyroid carcinogenesis driven by PTEN deficiency. *Oncogene, 32*(34), 4052-4056.
9. Leko, V., Park, G. J., Lao, U., Simon, J. A., Bedalov, A. (2013). Enterocyte-specific inactivation of SIRT1 reduces tumor load in the APC(+/min) mouse model. *PLoS One, 8*(6), e66283.
10. Saunders, L. R., Verdin, E. (2007). Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging. *Oncogene, 26*(37), 5489-5504.
11. Sun, M., Du, M., Zhang, W., Xiong, S., Gong, X., Lei, P., et al. (2019). Survival and Clinicopathological Significance of SIRT1 Expression in Cancers: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne), 10*, 121.
12. Zhao, B., Li, X., Zhou, L., Wang, Y., Shang, P. (2019). SIRT1: a potential tumour biomarker and therapeutic target. *J Drug Target, 27*(10), 1046-1052.
13. Lv, L., Shen, Z., Zhang, J., Zhang, H., Dong, J., Yan, Y., et al. (2014). Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal adenocarcinoma. *Med Oncol, 31*(6), 965.
14. Wu, S., Jiang, J., Liu, J., Wang, X., Gan, Y., Tang, Y. (2017). Meta-analysis of SIRT1 expression as a prognostic marker for overall survival in gastrointestinal cancer. *Oncotarget, 8*(37), 62589-62599.
15. Shen, X., Li, P., Xu, Y., Chen, X., Sun, H., Zhao, Y., et al. (2017). Association of sirtuins with clinicopathological parameters and overall survival in gastric cancer. *Oncotarget, 8*(43), 74359-74370.
16. Mohammadi Saravle, S., Ahmadi Hedayati, M., Mohammadi, E., Sheikhesmaeili, F., Nikkhou, B. (2018). Sirt1 Gene Expression and Gastric Epithelial Cells Tumor Stage in Patients with Helicobacter pylori Infection. *Asian Pac J Cancer Prev, 19*(4), 913-916.
17. Jiang, B., Chen, J. H., Yuan, W. Z., Ji, J. T., Liu, Z. Y., Wu, L., et al. (2016). Prognostic and clinical value of Sirt1 expression in gastric cancer: A systematic meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 36*(2), 278-284.
18. Feng, A. N., Zhang, L. H., Fan, X. S., Huang, Q., Ye, Q., Wu, H. Y., et al. (2011). Expression of SIRT1 in gastric cardiac cancer and its clinicopathologic significance. *Int J Surg Pathol, 19*(6), 743-750.
19. Alves-Fernandes, D. K., Jasiulionis, M. G. (2019). The Role of SIRT1 on DNA Damage Response and Epigenetic Alterations in Cancer. *Int J Mol Sci, 20*(13).
20. Knight, J. R., Milner, J. (2012). SIRT1, metabolism and cancer. *Curr Opin Oncol, 24*(1), 68-75.
21. Zu, G., Ji, A., Zhou, T., Che, N. (2016). Clinicopathological significance of SIRT1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta analysis. *Int J Surg, 26*, 32-37.
22. Zhang, L., Kim, S., Ren, X. (2020). The Clinical Significance of SIRT2 in Malignancies: A Tumor Suppressor or an Oncogene? *Front Oncol, 10*, 1721.
23. Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., Brenner, H., et al. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol, 3*(4), 524-548.
24. Doubeni, C. A., Laiyemo, A. O., Major, J. M., Schootman, M., Lian, M., Park, Y., et al. (2012). Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer, 118*(14), 3636-3644.

25. Abualkhair, W. H., Zhou, M., Ahnen, D., Yu, Q., Wu, X. C., Karlitz, J. J. (2020). Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States Among Those Approaching Screening Age. *JAMA Netw Open, 3*(1), e1920407.
26. Meester, R. G. S., Mannalithara, A., Lansdorp-Vogelaar, I., Ladabaum, U. (2019). Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975-2015. *Jama, 321*(19), 1933-1934.
27. Emile, S. H., Horesh, N., Freund, M. R., Garoufalia, Z., Gefen, R., Silva-Alvarenga, E., et al. (2023). Trends in the Characteristics, Treatment, and Outcomes of Rectal Adenocarcinoma in the US From 2004 to 2019: A National Cancer Database Analysis. *JAMA Oncol, 9*(3), 355-364.
28. Siegel, R. L., Wagle, N. S., Cercek, A., Smith, R. A., Jemal, A. (2023). Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin, 73*(3), 233-254.
29. Cercek, A., Chatila, W. K., Yaeger, R., Walch, H., Fernandes, G. D. S., Krishnan, A., et al. (2021). A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *J Natl Cancer Inst, 113*(12), 1683-1692.
30. Willauer, A. N., Liu, Y., Pereira, A. A. L., Lam, M., Morris, J. S., Raghav, K. P. S., et al. (2019). Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer, 125*(12), 2002-2010.
31. Murphy, N., Campbell, P. T., Gunter, M. J. (2021). Unraveling the Etiology of Early-Onset Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst, 113*(5), 505-506.
32. O'Sullivan, D. E., Sutherland, R. L., Town, S., Chow, K., Fan, J., Forbes, N., et al. (2022). Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol, 20*(6), 1229-1240.e1225.
33. Sinicrope, F. A. (2022). Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. *N Engl J Med, 386*(16), 1547-1558.
34. Moreno, C. C., Mittal, P. K., Sullivan, P. S., Rutherford, R., Staley, C. A., Cardona, K., et al. (2016). Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer, 15*(1), 67-73.
35. Hamilton, W., Round, A., Sharp, D., Peters, T. J. (2005). Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer, 93*(4), 399-405.
36. Goodman, D., Irvin, T. T. (1993). Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg, 80*(10), 1327-1329.
37. Sundermeyer, M. L., Meropol, N. J., Rogatko, A., Wang, H., Cohen, S. J. (2005). Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer, 5*(2), 108-113.
38. Mulder, S. A., Kranse, R., Damhuis, R. A., de Wilt, J. H., Ouwendijk, R. J., Kuipers, E. J., et al. (2011). Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol, 35*(5), 442-447.
39. Palmqvist, R., Engarås, B., Lindmark, G., Hallmans, G., Tavelin, B., Nilsson, O., et al. (2003). Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum, 46*(11), 1538-1544.
40. Nerad, E., Lahaye, M. J., Maas, M., Nelemans, P., Bakers, F. C., Beets, G. L., et al. (2016). Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol, 207*(5), 984-995.
41. Knox, R. D., Luey, N., Sioson, L., Kedziora, A., Clarkson, A., Watson, N., et al. (2015). Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Ann Surg Oncol, 22*(9), 2988-2996.
42. Werling, R. W., Yaziji, H., Bacchi, C. E., Gown, A. M. (2003). CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol, 27*(3), 303-310.
43. Shia, J. (2008). Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn, 10*(4), 293-300.
44. Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., et al. (2008). Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol, 26*(35), 5783-5788.
45. Chen, S. L., Bilchik, A. J. (2006). More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg, 244*(4), 602-610.
46. Chang, G. J., Rodriguez-Bigas, M. A., Skibber, J. M., Moyer, V. A. (2007). Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst, 99*(6), 433-441.

47. de Campos-Lobato, L. F., Stocchi, L., de Sousa, J. B., Buta, M., Lavery, I. C., Fazio, V. W., et al. (2013). Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol, 20*(11), 3398-3406.
48. Lord, A. C., D'Souza, N., Pucher, P. H., Moran, B. J., Abulafi, A. M., Wotherspoon, A., et al. (2017). Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer, 82*, 92-102.
49. Ruo, L., Tickoo, S., Klimstra, D. S., Minsky, B. D., Saltz, L., Mazumdar, M., et al. (2002). Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg, 236*(1), 75-81.
50. Hogan, J., Chang, K. H., Duff, G., Samaha, G., Kelly, N., Burton, M., et al. (2015). Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum, 58*(6), 547-555.
51. Alotaibi, A. M., Lee, J. L., Kim, J., Lim, S. B., Yu, C. S., Kim, T. W., et al. (2017). Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol, 24*(6), 1626-1634.
52. Green, J. B., Timmcke, A. E., Mitchell, W. T., Hicks, T. C., Gathright, J. B., Jr., Ray, J. E. (1993). Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum, 36*(1), 49-54.
53. Morikawa, T., Kuchiba, A., Qian, Z. R., Mino-Kenudson, M., Hornick, J. L., Yamauchi, M., et al. (2012). Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol, 19*(6), 1944-1953.
54. Lugli, A., Zlobec, I., Berger, M. D., Kirsch, R., Nagtegaal, I. D. (2021). Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol, 18*(2), 101-115.
55. Oh, B. Y., Park, Y. A., Huh, J. W., Yun, S. H., Kim, H. C., Chun, H. K., et al. (2018). Prognostic Impact of Tumor-Budding Grade in Stages 1-3 Colon Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol, 25*(1), 204-211.
56. Huh, J. W., Lee, J. H., Kim, H. R. (2012). Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with colorectal cancer. *Arch Surg, 147*(4), 366-372.
57. Nosho, K., Baba, Y., Tanaka, N., Shima, K., Hayashi, M., Meyerhardt, J. A., et al. (2010). Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol, 222*(4), 350-366.
58. Caporale, A., Amore Bonapasta, S., Scarpini, M., Ciardi, A., Vestri, A., Ruperto, M., et al. (2010). Quantitative investigation of desmoplasia as a prognostic indicator in colorectal cancer. *J Invest Surg, 23*(2), 105-109.
59. Des Guetz, G., Uzzan, B., Nicolas, P., Cucherat, M., Morere, J. F., Benamouzig, R., et al. (2006). Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer, 94*(12), 1823-1832.
60. Petrelli, F., Tomasello, G., Borgonovo, K., Ghidini, M., Turati, L., Dallera, P., et al. (2017). Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol, 3*(2), 211-219.
61. Thirunavukarasu, P., Talati, C., Munjal, S., Attwood, K., Edge, S. B., Francescutti, V. (2015). Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA Surg, 150*(8), 747-755.
62. Ho, Y. H., Siu, S. K., Buttner, P., Stevenson, A., Lumley, J., Stitz, R. (2010). The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg, 34*(5), 1091-1101.
63. Sepulveda, A. R., Hamilton, S. R., Allegra, C. J., Grody, W., Cushman-Vokoun, A. M., Funkhouser, W. K., et al. (2017). Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol, 35*(13), 1453-1486.
64. Shibata, D., Peinado, M. A., Ionov, Y., Malkhosyan, S., Perucho, M. (1994). Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet, 6*(3), 273-281.
65. Wu, Q. J., Zhang, T. N., Chen, H. H., Yu, X. F., Lv, J. L., Liu, Y. Y., et al. (2022). The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther, 7*(1), 402.
66. Podyacheva, E., Toropova, Y. (2023). The Role of NAD+, SIRTs Interactions in Stimulating and Counteracting Carcinogenesis. *Int J Mol Sci, 24*(9).
67. Chalkiadaki, A., Guarente, L. (2015). The multifaceted functions of sirtuins in cancer. *Nat Rev Cancer, 15*(10), 608-624.

68. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. (2022). *Lancet Gastroenterol Hepatol, 7*(7), 627-647.
69. Hong, W. G., Pyo, J. S. (2018). The clinicopathological significance of SIRT1 expression in colon cancer: An immunohistochemical study and meta-analysis. *Pathol Res Pract, 214*(10), 1550-1555.
70. Stünkel, W., Peh, B. K., Tan, Y. C., Nayagam, V. M., Wang, X., Salto-Tellez, M., et al. (2007). Function of the SIRT1 protein deacetylase in cancer. *Biotechnol J, 2*(11), 1360-1368.
71. Kabra, N., Li, Z., Chen, L., Li, B., Zhang, X., Wang, C., et al. (2009). SirT1 is an inhibitor of proliferation and tumor formation in colon cancer. *J Biol Chem, 284*(27), 18210-18217.
72. Jang, S. H., Min, K. W., Paik, S. S., Jang, K. S. (2012). Loss of SIRT1 histone deacetylase expression associates with tumour progression in colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol, 65*(8), 735-739.
73. Haigis, M. C., Sinclair, D. A. (2010). Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol, 5*, 253-295.
74. Tanno, M., Sakamoto, J., Miura, T., Shimamoto, K., Horio, Y. (2007). Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD+-dependent histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem, 282*(9), 6823-6832.
75. Liu, L., Li, S. W., Yuan, W., Tang, J., Sang, Y. (2021). Downregulation of SUN2 promotes metastasis of colon cancer by activating BDNF/TrkB signalling by interacting with SIRT1. *J Pathol, 254*(5), 531-542.
76. Lee, Y. H., Kim, S. J., Fang, X., Song, N. Y., Kim, D. H., Suh, J., et al. (2022). JNK-mediated Ser27 phosphorylation and stabilization of SIRT1 promote growth and progression of colon cancer through deacetylation-dependent activation of Snail. *Mol Oncol, 16*(7), 1555-1571.
77. Jung, J., Lee, Y. H., Fang, X., Kim, S. J., Kim, S. H., Kim, D. H., et al. (2021). IL-1β induces expression of proinflammatory cytokines and migration of human colon cancer cells through upregulation of SIRT1. *Arch Biochem Biophys, 703*, 108847.
78. Song, N. Y., Lee, Y. H., Na, H. K., Baek, J. H., Surh, Y. J. (2018). Leptin induces SIRT1 expression through activation of NF-E2-related factor 2: Implications for obesity-associated colon carcinogenesis. *Biochem Pharmacol, 153*, 282-291.
79. Yousafzai, N. A., Jin, H., Ullah, M., Wang, X. (2021). Recent advances of SIRT1 and implications in chemotherapeutics resistance in cancer. *Am J Cancer Res, 11*(11), 5233-5248.
80. García-Martínez, J. M., Chocarro-Calvo, A., Martínez-Useros, J., Fernández-Aceñero, M. J., Fiuza, M. C., Cáceres-Rentero, J., et al. (2023). Vitamin D induces SIRT1 activation through K610 deacetylation in colon cancer. *Elife, 12*.
81. Meng, F., Yang, M., Chen, Y., Chen, W., Wang, W. (2021). miR-34a induces immunosuppression in colorectal carcinoma through modulating a SIRT1/NF-κB/B7-H3/TNF-α axis. *Cancer Immunol Immunother, 70*(8), 2247-2259.
82. Li, Y., Gu, F., Lin, X. (2020). The role of miR-141/ Sirt1 in colon cancer. *J buon, 25*(6), 2665-2671.
83. Su, R., Wu, X., Tao, L., Wang, C. (2022). The role of epigenetic modifications in Colorectal Cancer Metastasis. *Clin Exp Metastasis, 39*(4), 521-539.
84. Zhang, L. L., Zhan, L., Jin, Y. D., Min, Z. L., Wei, C., Wang, Q., et al. (2017). SIRT2 mediated antitumor effects of shikonin on metastatic colorectal cancer. *Eur J Pharmacol, 797*, 1-8.
85. Cheon, M. G., Kim, W., Choi, M., Kim, J. E. (2015). AK-1, a specific SIRT2 inhibitor, induces cell cycle arrest by downregulating Snail in HCT116 human colon carcinoma cells. *Cancer Lett, 356*(2 Pt B), 637-645.
86. Hu, F., Sun, X., Li, G., Wu, Q., Chen, Y., Yang, X., et al. (2018). Inhibition of SIRT2 limits tumour angiogenesis via inactivation of the STAT3/VEGFA signalling pathway. *Cell Death Dis, 10*(1), 9.
87. Negri, F., Bottarelli, L., de'Angelis, G. L., Gnetti, L. (2022). KRAS: A Druggable Target in Colon Cancer Patients. *Int J Mol Sci, 23*(8).
88. Misale, S., Yaeger, R., Hobor, S., Scala, E., Janakiraman, M., Liska, D., et al. (2012). Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature, 486*(7404), 532-536.
89. Saliani, M., Jalal, R., Ahmadian, M. R. (2019). From basic researches to new achievements in therapeutic strategies of KRAS-driven cancers. *Cancer Biol Med, 16*(3), 435-461.
90. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., et al. (2021). Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw, 19*(3), 329-359.
91. Teasley, H. E., Beesley, A., Kim, T. H., Risinger, J., Young, S. L., Jeong, J. W., et al. (2020). Differential Expression of KRAS and SIRT1 in Ovarian Cancers with and Without Endometriosis. *Reprod Sci, 27*(1), 145-151.

92. Cheng, D., Zhao, L., Xu, Y., Ou, R., Li, G., Yang, H., et al. (2015). K-Ras promotes the non-small lung cancer cells survival by cooperating with sirtuin 1 and p27 under ROS stimulation. *Tumour Biol, 36*(9), 7221-7232.
93. Jing, H., Zhang, X., Wisner, S. A., Chen, X., Spiegelman, N. A., Linder, M. E., et al. (2017). SIRT2 and lysine fatty acylation regulate the transforming activity of K-Ras4a. *Elife, 6*.
94. Spiegelman, N. A., Hong, J. Y., Hu, J., Jing, H., Wang, M., Price, I. R., et al. (2019). A Small-Molecule SIRT2 Inhibitor That Promotes K-Ras4a Lysine Fatty-Acylation. *ChemMedChem, 14*(7), 744-748.
95. Yang, L. P., Feng, H. Q., Ma, J. C., Wu, H., Liu, C. R., Hou, J. D. (2020). SIRT2 expression exhibits potential to serve as a biomarker for disease surveillance and prognosis in the management of cervical cancer patients. *Medicine (Baltimore), 99*(11), e18668.
96. Bajpe, P. K., Prahallad, A., Horlings, H., Nagtegaal, I., Beijersbergen, R., Bernards, R. (2015). A chromatin modifier genetic screen identifies SIRT2 as a modulator of response to targeted therapies through the regulation of MEK kinase activity. *Oncogene, 34*(4), 531-536.
97. Song, H. Y., Biancucci, M., Kang, H. J., O'Callaghan, C., Park, S. H., Principe, D. R., et al. (2016). SIRT2 deletion enhances KRAS-induced tumorigenesis in vivo by regulating K147 acetylation status. *Oncotarget, 7*(49), 80336-80349.

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

EK1

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	KOLOREKTAL KANSERLERDE SİRTUİN GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Şemsi Denizer Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii 34890 Kartal / İstanbul
	TELEFON	0216 441 39 00 - 0216 458 30 00 **Dahili** 23 311
	E-POSTA	etikkurul@sbkeah.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Dr.Tolga Düzenli			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi/SBÜ HSBE Moleküler Onkoloji A.D.			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI/KURUMU /UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Nagehan Özdemir Barışık SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Patoloji Bölümü			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Tez çalışması	☒		
		Tez dışı bilimsel araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

EK1

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	KOLOREKTAL KANSERLERDE SİRTUİN GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	19.04.2021	Versiyon 1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 2021 | 514 | 200 | 11	**Tarih:** 28.04.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nejdet BİLDİK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Nejdet BİLDİK	GENEL CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐		
Prof. Dr. Özcan KESKİN	İÇ HASTALIKLARI	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐		
Prof. Dr. Nagehan ÖZDEMİR BARIŞIK	PATOLOJİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Kemal Tolga SARAÇOĞLU	ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒		
Prof. Dr. Gaye FİLİNTE	PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐		

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

EK1

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	KOLOREKTAL KANSERLERDE SİRTUİN GEN EKSPRESYONLARININ ARAŞTIRILMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç. Dr. Asuman ORÇUN	BİYOKİMYA	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ÇETİN	AİLE HEKİMLİĞİ	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hatice İKİIŞIK	HALK SAĞLIĞI	MEDENİYET ÜNV. TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI A.B.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Gülfem BAŞOL	KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	
Uz. Dr. Hazan ÖZYURT	FARMAKOLOJİ DOKTORU	KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	
Sivil Üye Semiha KESİMAL	İŞLETME	EMEKLİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	
Mühendis Mustafa ARSLAN	BİYOMEDİKAL	İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Emre Can SEPETÇİ	HUKUK	SERBEST AVUKAT	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.