



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜLSERATİF KOLİT VE KOLON KANSERİ HASTALARINDA
HOGG1 (SER326CYS) VE APE1 (ASP148GLU)
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif ALTUNEL KILINÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN

MALATYA 2019

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------------|
| İÇİNDEKİLER | I |
| TEŞEKKÜR | IV |
| ÖZET | V |
| ABSTRACT | VI |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | VII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | IX |
| TABLolar DİZİNİ | X |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Ülseratif Kolit..... | 2 |
| 2.1.1. Tanım..... | 2 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 2 |
| 2.1.3. Risk Faktörleri | 2 |
| 2.1.3.1. Çevresel Faktörler..... | 2 |
| 2.1.3.2. Genetik Faktörler | 3 |
| 2.1.3.3. İmmünolojik Faktörler | 3 |
| 2.1.3.4. Psikojenik Faktörler | 3 |
| 2.1.4. Klinik ve Laboratuvar..... | 4 |
| 2.1.5. Tanı..... | 5 |
| 2.1.6. Tedavi | 6 |
| 2.1.6.1. Medikal Tedavi | 7 |
| 2.1.6.2. Cerrahi Tedavi | 8 |
| 2.2. Kolorektal Kanserler | 8 |
| 2.2.1. Kolorektal Kanserlerde Etyolojik Faktörler | 9 |
| 2.2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları..... | 10 |
| 2.3. <i>APE1</i> VE <i>hOGG1</i> Gen Mutasyonları | 10 |
| 2.4. Oksidatif Stres | 11 |
| 2.4.1. DNA Baz Hasarları..... | 11 |
| 2.4.1.1. Guanin kaynaklı hasarlar | 11 |
| 2.4.1.2. Adenin kaynaklı hasarlar | 12 |
| 2.4.1.3. Sitozin kaynaklı hasarlar | 12 |
| 2.4.1.4. Timin kaynaklı hasarlar | 12 |

| | |
|---|-----------|
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 13 |
| 3.1. Çalışma Dizaynı | 13 |
| 3.1.1. Ülseratif Kolit Grubu..... | 13 |
| 3.1.2. Kolon Kanseri Grubu | 13 |
| 3.1.3. Kontrol Grubu | 14 |
| 3.2. Alet ve Cihazlar..... | 14 |
| 3.3. Sarf Malzemeler | 14 |
| 3.4. Yöntemler..... | 15 |
| 3.4.1. Polimorfizmlerin Belirlenmesi | 15 |
| 3.4.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu | 15 |
| 3.4.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu | 15 |
| 3.4.4. <i>APE1 (Asp148Glu)</i> Gen Polimorfizminin Analizi | 15 |
| 3.4.5. <i>hOGG1 (Ser326Cys)</i> Gen Polimorfizminin Analizi..... | 16 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz..... | 16 |
| 4. BULGULAR | 17 |
| 4.1. Gruplar Arası Hasta Sayıları ve Yaş Dağılımları..... | 17 |
| 4.2. Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımları..... | 17 |
| 4.3. Gruplar Arası Hasta Sayısı ve Ortalama Hastalık Sürelerine Göre Dağılım | 18 |
| 4.4. Gruplar Arası Hasta Sayısı ve Hastalık Sürelerine Göre Dağılım | 19 |
| 4.5. ÜK Hastalarının Tutulum Yerlerine Göre Dağılımı | 19 |
| 4.6. ÜK Tanılı Hastaların Hastalık Şiddetine Göre Dağılımı | 20 |
| 4.7. KRK Tanılı Hastaların Tutulum Yerlerine Göre Dağılımı | 20 |
| 4.8. ÜK Tanılı hastaların Aldıkları Tedaviler ve Bu Tedavileri Alan Hasta Sayıları . | 21 |
| 4.9. Gruplar Arası <i>APE1</i> Gen Polimorfizmi İçin Genotip ve Allel Frekanslarının Dağılımları | 23 |
| 4.9.1. <i>APE1 (Asp148Glu)</i> Gen Polimorfizminin Analizi | 23 |
| 4.10. Gruplar Arası <i>hOGG1 (Ser326Cys)</i> Gen Polimorfizmi İçin Genotip ve Allel Frekanslarının Dağılımları | 25 |
| 4.10.1. <i>hOGG1 (Ser326Cys)</i> Gen Polimorfizminin Analizi..... | 25 |
| 4.11. ÜK ve KRK Tanılı Hastaların <i>APE1</i> Gen Mutasyonu İçin Tutulum Yerlerine Göre Genotip Dağılımları | 26 |
| 4.12. ÜK Tanılı Hastalarda Hastalık Şiddet Durumu ile <i>APE1</i> ve <i>hOGG1</i> Mutasyonunun Genotiplere Göre Dağılımı..... | 28 |
| 4.13. ÜK Tanılı Hastalarda Hastalık Şiddet Durumu ile <i>hOGG1</i> Mutasyonunun Allel Frekanslarının Dağılımı | 30 |

| | |
|--|-----------|
| 4.14. KRK ve ÜK Tanılı Hastalarda Hastalığın Tutulum Yerlerine Göre <i>hOGG1</i> 'in Genotip dağılımı..... | 31 |
| 5. TARTIŞMA | 33 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 38 |
| KAYNAKLAR..... | 40 |



TEŞEKKÜR

Tezimin planlanmasından basımına kadar her aŐamasında desteğini esirgemeyen tez danıŐmanım Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN'e, uzmanlık eğitimim boyunca İŐ Hastalıkları Anabilim Dalı çatısı altında mesleki bilgi ve tecrübelerini aktararak hekimlik alanında yeterlilik ve özgüven duygularının oluşmasını sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tez çalışmamıza yön veren Prof. Dr. Elif YEŐİLADA'ya ve çok büyük emeği geçen Dr. Biyolog Gonca GÜLBAY'a, birlikte yol aldığımız tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan çok kıymetli anne ve babama, kardeşlerime en içten sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım. Sevgisini ve desteğini her koşulda hissettiğim, hep yanımda olduğunu bildiğim, hayat arkadaşım Öner KILINÇ'a ve varlığıyla yoluma ışık olan canım oğlum Atlas'ıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Elif ALTUNEL KILINŐ

EYLÜL / 2019 MALATYA

ÖZET

Ülseratif Kolit ve Kolon Kanseri Hastalarında *hOGG1 (Ser326Cys)* ve *APE1 (Asp148Glu)* Polimorfizmlerinin Araştırılması

Giriş: Bu çalışmada ülseratif kolit (ÜK) ve kolon kanseri (KRK) hastalarında *hOGG1 (Ser326Cys)* ve *APE1 (Asp148Glu)* polimorfizmlerinin varlığı, bu polimorfizmlerin hastalık gelişimine etkisi olup olmadığı, hastalık şiddeti ve tutulum yerleri ile polimorfizm arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH) polikliniğine Ocak 2019-Mart 2019 tarihleri arasında başvuran 99 ÜK tanılı hasta ve Ocak 2019-Şubat 2019 tarihleri arasında Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 50 KRK tanılı hasta dahil edildi. Bu hastalar *hOGG1 (Ser326Cys)* ve *APE1 (Asp148Glu)* polimorfizmlerinin varlığı açısından tetkik edildi.

Bulgular: Çalışmamıza 42'si kadın, 57'si erkek 99 ÜK hastası, 21'i kadın 29'u erkek 50 KRK hastası ve 21'i kadın 29'u erkek 50 kontrol grubu kişi dahil edildi. Bu gruplarda *hOGG1 (Ser326Cys)* ve *APE1 (Asp148Glu)* gen polimorfizmlerinin genotip ve allelleri, KRK ve ÜK'da hastalığın tutulum yerleri ile bu gen polimorfizmleri ile ilişkisi ve ÜK'lı hastalarda Trulove-Witts aktivite indeksi kullanılarak hesaplanmış hastalık şiddeti ile gen polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmamızda şiddetli ÜK tanılı hastalarda *hOGG1 (Ser326Cys)* gen polimorfizminin Cys/Cys genotipinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0.034$) tespit edildi.

Sonuç: Literatürde özellikle ÜK ve KRK grubunda *hOGG1 (Ser326Cys)* ve *APE1 (Asp148Glu)* polimorfizmleri açısından yeterli çalışma yoktur. Bu konuda bulduğumuz anlamlı sonucu klinik pratikte kullanabilmek ve bilime katkı sağlamak amacıyla yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelime: Ülseratif kolit, kolon kanseri, *hOGG1 (Ser326Cys)* gen polimorfizmi *APE1 (Asp148Glu)* gen polimorfizmi

ABSTRACT

Investigation of hOGG1 (Ser326Cys) and APE 1 (Asp148Glu) Polymorphisms in Ulcerative Colitis and Colon Cancer Patients

Introduction: The aim of this study was to investigate the presence of hOGG1 (Ser326Cys) and APE 1 (Asp148Glu) polymorphisms in ulcerative colitis (UC) and colon cancer (CRC) patients, whether these polymorphisms had an effect on disease development, and whether there was a relationship between disease severity and involvement sites and polymorphism.

Material and Method: İnönü University Faculty of Medicine Department of Gastroenterology 99 patients with UC who admitted to the Inflammatory Bowel Diseases (IBD) outpatient clinic between January 2019 and March 2019 and 50 patients with CRK diagnosed between January 2019 and February 2019 were included in the outpatient clinic. These patients were examined for the presence of hOGG1 (Ser326Cys) and APE1 (Asp148Glu) polymorphisms.

Results: The study included 99 UC patients, 42 females, 57 males, 50 CRC patients, 21 females, 29 males, and 50 control groups of 21 females and 29 males. In these groups, the genotype and alleles of hOGG1 (Ser326Cys) and APE 1 (Asp148Glu) polymorphisms, the location of the disease in CRC and UC, the relationship between these gene polymorphisms and the disease severity calculated using Trulove-Witts activity index in patients with ulcerative colitis were analyzed. In our study, the Cys/Cys genotype of hOGG1 (Ser326Cys) gene polymorphism was found to be significantly higher ($p=0.034$) in severe ulcerative colitis cases.

Conclusion: There are not enough studies in terms of hOGG1 (Ser326Cys) and APE1 (Asp148Glu) polymorphisms especially in UC and CRC groups. More comprehensive studies are needed to be able to use this meaningful result in clinical practice and contribute to science.

Keywords: Ulcerative colitis, colon cancer, hOGG1 (Ser326Cys) gene polymorphism APE1 (Asp148Glu) gene polymorphism

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|-----------------|---|
| A | : Adenozin |
| Anti-TNF | : Anti-tümör nekroz faktörü |
| APE1 | : Apürinik/Apirimidik endonükleaz 1 |
| 5-ASA | : 5-Aminosalisilik asit |
| Asp | : Aspartik asit |
| BER | : Baz kesip çıkarma tamiri |
| C | : Karbon |
| CH | : Crohn Hastalığı |
| CMV | : Sitomegalovirüs |
| CRP | : C-Reaktif protein |
| Cys | : Sistein |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| EAI | : Endoskopik aktivite indeksi |
| EDTA | : Etilendiamin tetraasetik asit |
| FAP | : Familyal adenomatöz polipozis |
| FapyGua | : 6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin |
| FEN 1 | : Flap endonükleaz 1 |
| 5-FoUra | : 5-formilurasil |
| G | : Guanin |
| GAB | : Anti-goblet hücre antikorları |
| Glu | : Glutamik asit |
| H | : Hidrojen |
| HNPCC | : Herediter non-polipozis kolorektal kanser |
| hOGG1 | : İnsan 8-Oksoguanin DNA glikozilaz |
| İBH | : İnflamatuar barsak hastalıkları |
| IgG | : İmmunglobulin G |
| KD | : Kilo dalton |
| KRK | : Kolorektal kanser |
| MED1 | : Metil-CpG-bağlayıcı endonükleaz |
| OH | : Hidroksi |
| 8-OH-G | : 8-dihidro-8-oksoguanin |
| 8-OHdG | : 8-hidroksideoksiguanozin |

| | |
|---------------|---|
| P53 | : Tumor protein 53 |
| p-ANCA | : Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody |
| PCNA | : Proliferating cell nuclear antigen |
| PCR | : Polymerase chain reaction |
| PSK | : Primer sclerosing cholangitis |
| S | : Cytosine |
| Ser | : Serine |
| SNP | : Single nucleotide polymorphism |
| T | : Thymine |
| TDG | : Thymine DNA glycosylase |
| TG | : Thymine glycol |
| TGG1 | : Thymine glycol glycosylase 1 |
| TGG2 | : Thymine glycol glycosylase 2 |
| ÜK | : Ulcerative colitis |
| XRCC1 | : X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells (Çin hamster hücrelerinde hatalı onarımı sağlayan x-ışını onarımı) |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2.1. Montreal sınıflamasına göre ÜK fenotipleri | 5 |
| Şekil 4.1. Gruplar arası cinsiyetlere göre dağılımı | 18 |
| Şekil 4.2. ÜK hastalarının tutulum yerlerine göre dağılımı..... | 20 |
| Şekil 4.3. ÜK tanılı hastaların hastalık şiddetine göre dağılımı | 20 |
| Şekil 4.4. KRK tanılı hastaların tutulum yerlerine göre dağılımı..... | 21 |



TABLolar DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 2.1. ÜK yaygınlığını belirlemede Montreal Klasifikasyonu | 5 |
| Tablo 2.2. ÜK şiddetini belirlemede Truelove-Witts sınıflandırması | 6 |
| Tablo 2.3. ÜK şiddetini belirlemede Mayo skorlaması | 7 |
| Tablo 2.4. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) | 8 |
| Tablo 4.1. Gruplar arası hasta sayıları ve yaş dağılımları | 17 |
| Tablo 4.2. Gruplar arası cinsiyet dağılımları | 18 |
| Tablo 4.3. Gruplar arası hasta sayısı ve ortalama hastalık sürelerine göre dağılım | 19 |
| Tablo 4.4. Gruplar arası hasta sayısı ve hastalık sürelerine göre dağılım | 19 |
| Tablo 4.5. ÜK tanılı hastaların aldıkları tedaviler ve bu tedavileri alan hasta sayıları... | 22 |
| Tablo 4.6. Gruplar arası <i>APE1</i> gen polimorfizmi için genotip frekanslarının dağılımları | 23 |
| Tablo 4.7. Gruplar arası <i>APE1</i> gen polimorfizmi için allel frekanslarının dağılımları .. | 24 |
| Tablo 4.8. Gruplar arası <i>hOGG1 (Ser326Cys)</i> polimorfizmi için genotip frekanslarının dağılımları | 25 |
| Tablo 4.9. Gruplar arası <i>hOGG1 (Ser326Cys)</i> polimorfizmi için allel frekanslarının dağılımları | 26 |
| Tablo 4.10. ÜK tanılı hastaların <i>APE1</i> gen mutasyonu için tutulum yerlerine göre genotip dağılımı..... | 27 |
| Tablo 4.11. KRK tanılı hastaların tutulum yerlerine göre <i>APE1</i> genotip dağılımı | 28 |
| Tablo 4.12. ÜK tanılı hastalarda; hastalık şiddet durumu ile <i>APE1</i> mutasyonunun genotiplere göre dağılımı | 29 |
| Tablo 4.13. ÜK tanılı hastalarda hastalık şiddet durumu ile <i>hOGG1</i> mutasyonunun genotiplere göre dağılımı | 29 |
| Tablo 4.14. ÜK tanılı hastalarda hastalık şiddet durumu ile <i>hOGG1</i> mutasyonunun allel frekanslarının dağılımı | 30 |
| Tablo 4.15. KRK tanılı hastalarda hastalığın tutulum yerine göre <i>hOGG1</i> 'in genotip dağılımı..... | 31 |
| Tablo 4.16. ÜK tanılı hastalarda hastalığın tutulum yerine göre <i>hOGG1</i> 'in genotip dağılımı..... | 32 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülseratif kolit (ÜK); kolonun tekrarlayan, kronik, kontrolsüz inflamasyonu şeklinde ortaya çıkan bir hastalıktır. Vakaların neredeyse tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon bu bölgeden proksimale doğru yayılım gösterir. Tipik olarak terminal ileum tutulmaz. Ancak tüm kolonun tutulduğu bazı vakalarda endoskopik olarak 'backwash ileitis' olabilir. Hastalığın yaygınlığı ve seyri bireysel farklılık gösterdiği için, bireysel tedavi yaklaşımları daha uygundur (1).

ÜK'da çeşitli faktörlerin etyolojide etkili olabileceği düşünülmüştür. Çevresel, genetik, psikojenik birçok faktörün bu aktivasyona neden olmuş olabileceği öne sürülmüş ancak etyoloji aydınlatılamamıştır. Bunun yanı sıra ÜK tanılı hastaların %8-14'ünde ailede İBH öyküsü bulunduğu ve birinci derece akrabalarda hastalığın gelişme riskinin dört kat olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (2, 3)

Bu çalışmadaki amacımız; ÜK veya KRK etyolojisinde olabileceğini düşündüğümüz *hOGG1* ve *APE1* gen polimorfizmlerinin ÜK'lı hastalarda KRK tanılı hastalara ve sağlıklı bireylere göre sıklığını ortaya koymaktır. Bu şekilde *hOGG1* (*Ser326Cys*) ve *APE1* (*Asp148Glu*) polimorfizmlerinin ÜK ve KRK hastalıklarının ortaya çıkışı üzerine etkisinin olup olmadığını anlamaya çalışmayı hedefliyoruz. Literatürde yapılmış çok az sayıda çalışma vardır. Çalışmamız bu yönüyle orijinaldir ve gelecek çalışmalara yön verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülseratif Kolit

2.1.1. Tanım

Ülseratif kolit (ÜK), kolonu etkileyen kronik idiyopatik bir inflamatuvar hastalıktır ve en sık 30-40 arasındaki yetişkinleri etkiler (4-8). Rektumdan başlayarak tüm kolonu kesintisiz olarak tutabilen ve mukozal ülserasyonlarla karakterize kronik bir hastalıktır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

ÜK görülme sıklığı coğrafik bölgelere ve etnik yapıya göre değişmektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika insidans ve prevalansın en yüksek olduğu yerlerdir. Kuzey Amerika'da yıllık insidans 2.2-19.2/100000 arasında değişmektedir (10). ÜK'nın prevalansı yaklaşık olarak 21-246/100000'dir (11). Türkiye'de İBH Derneği veri tabanına göre ÜK için yıllık insidans 4.1/100000 olarak tespit edilmiştir (12).

Kuzey Avrupa ülkelerinde, Yahudilerde ve beyaz ırkta daha sık görülür. Her iki cinsiyet için de dağılım kabaca eşit oranlardadır (13).

2.1.3. Risk Faktörleri

ÜK etiyojisi bilinmemektedir. Sanayileşmiş ülkelerde ve daha yüksek enlemlerde yaşayanlarda, *Salmonella* veya *Campylobacter* ile yakın zamandaki bir enfeksiyon öyküsü olanlarda ve aile öyküsü olanlarda daha sık geliştiği gösterilmiştir (14). Etiyolojik faktörleri çevresel, genetik, immünolojik ve psikojenik faktörler olmak üzere 4 gruba ayırabiliriz.

2.1.3.1. Çevresel Faktörler

Oral kontraseptifler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve hormon replasman tedavileri ÜK riskinin artması ile ilişkili bulunmuşken, antibiyotik kullanımının riski arttırmadığı görülmüştür (15–17). Emzirmenin ÜK riskini azalttığı, ancak kentsel yaşamın riski artırdığı bazı çalışmalarda tespit edilmiştir (18, 19).

Mevcut sigara içiciliği ÜK'ya karşı koruyucu etki gösterirken eski sigara içiciliği ÜK riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (20). Sigara içimi, mevcut sigara içiciliğinin ÜK üzerindeki koruyucu etkisiyle İBH'daki en yaygın çevresel faktör olabilir. Yapılan bir meta-analizde, mevcut sigara içiciliğinin ÜK için 1.7 kat (1.3-2.2) riskte azaltma sağladığını gösterirken, eski sigara içiciliğinin ÜK riskini 1.8 kat (1.4-2.3) artırdığını, sigara içmenin sadece ÜK'nın ortaya çıkmasını erteleyebileceği öne sürülmüştür (21).

2.1.3.2. Genetik Faktörler

ÜK tanılı hastaların %8-14'ünde ailede İBH öyküsü bulunduğu ve birinci derece akrabalarda hastalığın gelişme riskinin dört kat fazla olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür (2, 3). Ayrıca Yahudi popülasyonlarının diğer etnik kökenlerden daha fazla ÜK oranına sahip olduğu gösterilmiştir (7, 22).

2.1.3.3. İmmünolojik Faktörler

Bakteriyel ürünler ya da endojen faktörlere yanıt olarak sürekli düşük düzeyde intestinal mukozal inflamasyon oluşumu, barsağın fizyolojik yanıtıdır. ÜK'da bu yanıt kronik ve kontrolsüz bir hal alır. ÜK'da diyetteki bakteriyel ya da endojen antijenlerin yarattığı stimulasyon poliklonal immunglobulin G (IgG) yanıtına neden olur. Genellikle IgG1 subtipinde bir yanıt oluşur (22). Tanımlanmış en iyi otoantijen 40-KD (kilo dalton) epitelyal antijendir. Göz, deri, eklem, safra duktusu gibi bölgelerde de bu antijen bulunur ve bu antijenik cevap ÜK için spesifiktir (23).

2.1.3.4. Psikojenik Faktörler

Psikolojik faktörlerin İBH ile ilgisine dair inanç tarihsel olarak, ilk kez 1930'larda gastroenterologların ve psikiyatristlerin duygusal yaşam ve deneyimlerin muhtemelen barsak semptomlarının alevlenmesiyle ilgili olduğunu öne sürmesiyle başladı. İBH psikosomatik bir hastalık grubu olarak kabul edilmiş, stres ve diğer psikolojik faktörlerle ilişkisinin güçlü olduğu düşünülmüştür (24). Stresin motor, duyuşsal ve gastrointestinal salgı fonksiyonundaki değişiklikler, barsak geçirgenliğini arttırması ve bağışıklık sistemindeki değişiklikler dahil olmak üzere İBH semptomlarına çevrilebileceği gösterilmiştir (9).

2.1.4. Klinik ve Laboratuvar

ÜK, yüzeysel mukozal ülserasyon, rektal kanama, diyare ve karın ağrısı ile karakterize kronik nüks eden İBH'tır. ÜK sadece kolonda görülür ve iltihap mukozal tabaka ile sınırlıdır. Klasik ÜK, kolonu rektumdan başlayarak ve proksimal olarak uzanan retrograd ve kesintisiz şekilde etkiler. Anatomik tutulumun derecesine bağlı olarak, ÜK proktit, sol taraflı kolit veya pankolit olarak sınıflandırılabilir. İnflamatuvar artropatiler ve primer sklerozan kolanjit (PSK); ÜK'nın en sık görülen ve klinik olarak en önemli ekstraintestinal bulgularıdır. Tanı; klinik, radyolojik, endoskopik ve histolojik özellikler ile konmaktadır. Otoantikorlar, esas olarak antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ve anti-goblet hücre antikorları (GAB), ÜK'nın erken teşhisinde önemlidir (25).

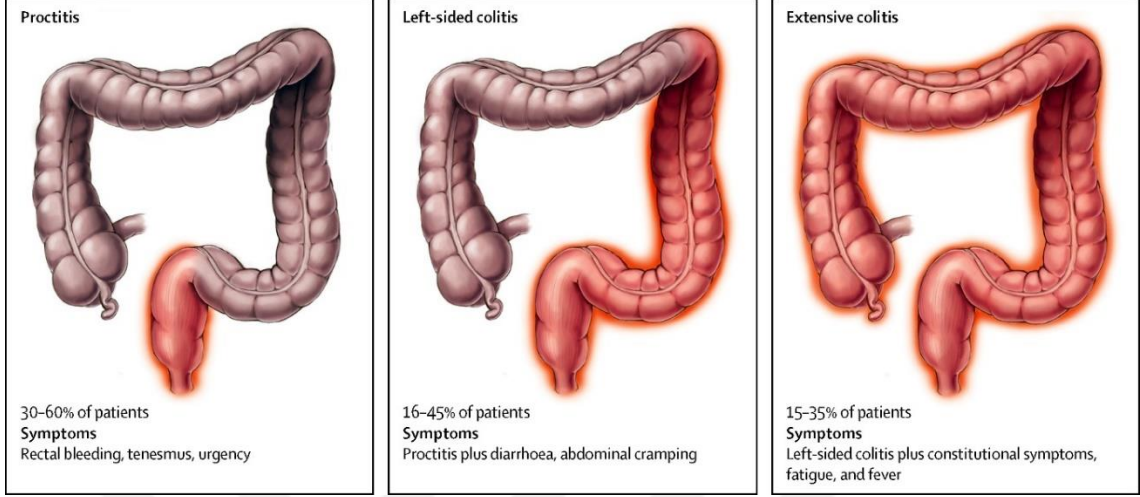
ÜK sıklıkla rektum boyunca, sürekli bir şekilde tutulum gösterir. Proksimal uzanımın derecesi değişkenlik gösterir ancak sıklıkla terminal ileumun distal bölümünde hafif derecede bir inflamasyon ile birlikte (backwash ileitis) (26).

ÜK dört tip aktivite (remisyon, hafif, orta ve şiddetli aktivite) ve dört farklı hastalık seyri (ilk ataktan sonra asemptomatik seyreden, zamanla giderek aktivitesi şiddetlenen, kronik sürekli semptomlu ve kronik tekrarlayan semptomları olan) gösterebilir (1)

ÜK kolonik tutulum derecesine göre sınıflandırılır (Şekil 2.1.) (27). ÜK hastalarında bu tutulum yerlerine göre semptomlar farklılık gösterebilir. ÜK ve pankolitte, kanlı ishal ve karın ağrısı daha belirgin olarak görülür. Proktit veya sol taraflı kolitli hastaların %10'unda paradoksal kabızlık geliştiği görülmüştür. Rektal muayenede kan ve abdominal hassasiyet belirtileri olabilir. Perküsyonda timpan ses duyulması ve karın şişliği eşlik etmesi durumunda kolonik dilatasyon gelişmiş olabilir. ÜK hastalarında ishal nedeniyle tahriş sonucu cilt lezyonları olabilir. *Clostridium difficile*, alevlenmelerin önemli sebeplerindedir ve artmış cerrahi ve mortalite riski ile ilişkilidir. Tanı ve alevlenmelerde göz ardı edilmemelidir (28).

Hastalık aktivitesini değerlendirmek hem tedaviyi yönlendirmek hem de prognozu tayin etmek açısından önemlidir. Hastalık aktivitesini değerlendirmekte kullanılan birçok aktivite indeksleri mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılan iki tanesi; Truelove-Witts sınıflandırması ve Mayo skorlamasıdır. Truelove-Witts skorlaması sadece klinik ve

laboratuvar bulgulara göre hesaplanırken, Mayo skorlamasında endoskopik bulgular da kullanılır (Tablo 2.2.) (Tablo 2.3.) (29, 30).



Şekil 2.1. Montreal sınıflamasına göre ÜK fenotipleri (27)

Tablo 2.1. ÜK yaygınlığını belirlemede Montreal Klasifikasyonu (31)

| | |
|--------------|---|
| E1 Proktit | Rektuma sınırlı tutulum |
| E2 Sol Kolon | Splenik fleksuraya dek olan kolon tutulumu |
| E3 Ekstensif | Splenik fleksurayı aşan tutulum, pankolit dahil |

2.1.5. Tanı

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneden sonra gaita tetkikleri, biyokimyasal testler, gastrointestinal endoskopik muayene ve histopatolojik inceleme ile tanı konulur. Hastanın anamnezi alınırken dışkılama sıklığı, dışkıda kan-mukus varlığı, kilo kaybı, dışkının kıvamı, dışkının miktarı, ağrılı dışkılama, dışkılama sonrası rahatlama hissinin olup olmadığı, ekstraintestinal bulguların bulunup bulunmadığı, seyahat öyküsü, dışkının pis kokulu olup olmadığı, ailede ÜK varlığı ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Tam kan

sayımı, sedimantasyon hızı, C-Reaktif Protein (CRP), perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA), dışkı kültürü, dışkıda parazit ve *Clostridium difficile* toksin A incelemesi, özel durumlarda kolon biyopsisinde *Sitomegalovirüs (CMV)* aranması gibi tetkikler önem taşımaktadır. Gerekliyse ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Tanısal testler içinde en değerlisi kolonoskopi ve kolondan alınan biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesidir. Biyopsi kript apseleri ve kript dallanmaları, gland atrofisi ve goblet hücrelerinde müsin kaybı gibi kronik değişiklikleri açığa çıkarabilir (32).

Tablo 2.2. ÜK şiddetini belirlemede Truelove-Witts sınıflandırması (29)

| Truelove-Witts Sınıflandırması | |
|---|--|
| HAFİF | |
| >4 gaita/gün, kansız ya da az kanlı | |
| Ateş yok | |
| Taşikardi yok | |
| Hafif anemi | |
| Sedimantasyon <30 mm/s | |
| ORTA | |
| Hafif ve ağır arasında kalan bulgular | |
| AĞIR | |
| >6 gaita/gün, kanlı | |
| Ateş >37.5 °C | |
| Kalp hızı >90/dk | |
| Anemi, Hemoglobin normalin %75'inden az | |
| Sedimantasyon >30 mm/s | |

2.1.6. Tedavi

ÜK tedavisine karar verirken, hastalığın aktivitesi, yayılımı, geçmiş tedavilere yanıt, yan etkiler, hastalığın gidişatı, hastanın yaşı, ekstraintestinal bulgular göz önüne alınmalıdır. Tedavinin amacı hastalığı remisyona sokmak, remisyonu sürdürmek, hayat kalitesini artırmak, tedavi ve hastalık ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Remisyonu tanımlarken hem klinik hem endoskopik durum göz önüne alınmalıdır. Günde 3'ten az ve kansız dışkılama ve endoskopide normal mukoza olması remisyon olarak kabul edilebilir (33).

Tablo 2.3. ÜK şiddetini belirlemede Mayo skorlaması (30).

| Mayo Skorlaması |
|--|
| Gayta sıklığı |
| 0=Normal sıklıkta defekasyon 1=Normalden 1-2 fazla defekasyon 2=Normalden 3-4 fazla defekasyon 3=Normalden 5 veya >defekasyon |
| Rektal kanama |
| 0=Kan yok 1=Yarıdan az zamanda gaitada çizgi şeklinde kan görülmesi 2=Gaita ile beraber zamanın çoğunda belirgin kan görülmesi 3= Sadece kan gelmesi |
| Endoskopi bulguları |
| 0 =Normal veya inaktif hastalık 1=Hafif aktiviteli hastalık (eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite) 2=Orta aktiviteli hastalık (belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar) 3=Ağır aktiviteli hastalık (spontan kanama, ülserasyonlar) |
| Klinisyenin global değerlendirmesi |
| 0=Normal 1=Hafif aktiviteli hastalık 2=Orta aktiviteli hastalık 3=Ağır aktiviteli hastalık |

2.1.6.1. Medikal Tedavi

Distal kolon tutulumunda 5-aminosalisilik asit (5-ASA)'in lavman ve fitilleri verilmektedir. Lavman tedavisi ile birlikte 5-ASA'nın oral preparatları da kullanılabilir. Hafif ve orta şiddette yaygın kolon tutulumu ile seyreden ÜK hastalarında tedaviye oral 5-ASA veya sülfasalazin ile başlanır. Tedaviye yanıt alınmadığında oral kortikosteroid tedavi eklenerek hastalık kontrol altına alınmaya çalışılır ve idame tedavide 5-ASA ile devam edilir. Eğer steroid tedavisi ile hastalık kontrol altına alınamazsa veya steroid tedavisi kesildiğinde hastalık aktif hale geliyorsa tedaviye azatiyopürin veya 6-merkaptopürin gibi immünomodülatör bir ajan eklenmelidir. Tedaviye dirençli hastalıkta anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) ajanları (infliksimumab, adalimumab, sertolizumab) ile son zamanlarda başarılı yanıtlar elde edilmiştir. Tedaviye dirençli hastalarda kolektomi düşünülmelidir (32, 34). Hastalarının %25-32'sinde kolektomi gerekebilmektedir (35).

Tablo 2.4. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) (36).

| Endoskopik Aktivite İndeksi |
|--|
| Skor 1. Granülasyon |
| Yok: 0 Var: 2 |
| Skor 2. Vasküler görünüm |
| Normal: 0 Azalmış: 1 Kaybolmuş: 2 |
| Skor 3. Frajilite |
| Yok: 0 Dokunma ile kanama: 2 Spontan kanama: 4 |
| Skor 4. Mukozal hasar |
| Yok: 0 Hafif: 2 Belirgin: 4 |

2.1.6.2. Cerrahi Tedavi

Yaygın tip kronik ÜK hastalarının neredeyse yarısına yakını hastalıklarının ilk 10 yılı cerrahi operasyon geçirmektedir. Morbidite acil proktoktomide %40, zorunlu proktoktomide %30, elektif proktoktomide %20 oranındadır. Başlıca riskler; hemoraji, kontaminasyon, sepsis ve sinirsel hasardır. Operasyon tercihi genellikle ileal-poş-anal anastomozdur (37).

2.2. Kolorektal Kanserler

KRK en sık görülen üçüncü kanser türüdür. Yaklaşık olarak her yıl 1.2 milyon yeni vakaya ve 608.000 ölüme yol açtığı bildirilmektedir. Erkeklerde yaygınlık

bakımından prostat kanserinden sonra ikinci sırada, kadınlarda ise meme ve serviks kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (38, 39).

Primer KRK'lerin %95'ini adenokarsinomlar oluşturur. KRK'nin yaklaşık %30'u rektumda, %25'i sigmoidde, %5-10'u inen kolonda, %10-15'i transvers kolonda, %25'i de çıkan kolon-çekumda yerleşmektedir (40).

KRK oluşumunda ve gelişiminde birçok kanser tipinde olduğu gibi; inflamasyonun ve oksidatif hasarın etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak KRK'li olgularda kan ve dokuda oluşan biyokimyasal değişikliklerin, hastalığın klinik evresi ve ilerlemesiyle olan bağlantısı hala netleşmemiştir (41).

Kolon lümen mukozası sürekli olarak reaktif oksijen türlerinin etkisine maruz kalmaktadır. Bu maruziyet okside gıda artıklarından, yüksek düzeyde demir iyonlarından, oksidanlardan, toksinlerden, bakterilerden ve safra asitlerinden kaynaklanmaktadır (42).

Lipid peroksidasyonu ile üretilen elektrofilik karbonil bileşikleri sekonder patojenik faktörler olarak işlev görerek başka protein ve membran lezyonlarına neden olabilir. Elektrofilik karboniller ayrıca ÜK'nın malign progresyonunu tetikleyen deoksiribonükleik asit (DNA) mutasyonlarına ve kırılmalarına neden olabilir (43).

2.2.1. Kolorektal Kanserlerde Etyolojik Faktörler

KRK etyolojisinde saptanan en önemli ekzojen risk faktörü diyetdir. Sigara, İBH, metabolik sendrom, genetik yatkınlık ve varolan malign hastalık KRK etyolojisinde rol alan diğer bazı etkenlerdir. Aşırı yağlı diyet, diyetle kırmızı et tüketiminin fazla olması, obezite özellikle de abdominal obezite, günlük 30 gramdan fazla alkol tüketimi, KRK riskini artıran faktörlerdir. Sigara, KRK için prekürsör olduğu kabul edilen büyük adenomlarla ilişkilidir. Amerika'da her 5 KRK'dan birinin sigaraya bağlı olduğu bilinmektedir (45, 46).

Genetik faktörler, adenomatöz poliplerin ve KRK'nın başlamasında, gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynar. Ailede KRK öyküsünün varlığı artmış KRK riskiyle ilişkilidir (46).

Familyal Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) Sendromu, Herediter Nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCC)/Lynch Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu, KRK ile ilişkili sendromlardır.

2.2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İBH'nın iki ana formu olan ÜK veya Crohn Hastalığının (CH) en önemli sonuçlarından biri KRK gelişmesidir. 35 yıllık ÜK geçmişi olan hastaların %30'unda KRK oluşma riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu hastalık grubunda KRK gelişme ihtimali kronik koliti olmayan bireylere kıyasla hala önemli ölçüde artmaktadır (47).

2.3. APE1 VE hOGG1 Gen Mutasyonları

İnsan 8-oksoguanin DNA glikozilaz (*hOGG1*) geni kromozom 3p26.2 bölgesinde lokalizedir. Bu gen; 47 KD ağırlığında, 424 aminoasit uzunluğunda, DNA glikozilaz ailesinin bir üyesi olan 8- 18 oksoguanine DNA glikozilazı kodlamaktadır (48). Literatürde bugüne kadar *OGG1* geni ile ilişkili farklı polimorfizimler tanımlanmıştır. Bunlardan kodon 326'da bulunan *Ser326Cys* polimorfizminin fonksiyonel enzimin aktivitesinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir. *Ser/Cys* veya *Cys/Cys* *OGG1* genotiplerinin DNA tamir kapasiteleri *Ser/Ser hOGG1* genotipine göre daha düşüktür (49).

Apürinik/apirimidinik endonükleaz 1 (*APE1*) geni, 14q11.2-q12 kromozomu üzerinde bulunur ve ekson 5'te kodon 148'de (*Asp/Glu*) aminoasit değişiklikleri yaptığı düşünülmektedir. Bu polimorfizm, iyonize radyasyonun aşırı duyarlılığı ile bağlantılıdır (50). *APE1* geninin 5. ekzonunda guanin (G) → timin (T) değişikliği sonucu aspartik asitin glutamik aside dönüşümü (*Asp148Glu*) ve 3. ekzonda glutamik asitin histidine değişmesine neden olan tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) sıklıkla çalışılanlardandır ve bu polimorfizmlerin enzim fonksiyonu üzerinde de değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (51).

Bu enzimin endonükleaz aktivitesine ek olarak 3'-5'DNA ekzonükleaz, 3'fosfataz, 3'fosfodiesteraz aktiviteleri olduğu ortaya konmuştur. Bu gendeki kodon 148'deki *Asp148Glu* polimorfizmi *APE1* aktivitesini değiştirebilen fonksiyonel bir yapı olduğu için özellikle birçok çalışmaya konu olmuştur (52, 53).

2.4. Oksidatif Stres

Organizmada serbest oksijen radikallerin oluşum hızı ve bu radikallerin ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde. Bu durum “Oksidatif Denge” olarak bilinmektedir. Oksidatif denge sağlandığı sürece, organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Söz konusu dengenin bozulması ise “Oksidatif Stres” olarak adlandırılır. Bu tablo serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (54).

Hidroksil radikalinin (-OH) organik bileşiklere eklenip, çıkması moleküle zarar verir. Hidroksil radikali heterosiklik DNA bazlarının çift bağlarına katılarak etkisini göstermektedirler. Hidroksil radikalinin timinin metil grubundan ve 2’deoksiribozun her karbon (C) – Hidrojen (H) bağından birer H atomunu ayırarak etkisini gösterdiği bilinmektedir (55).

Çeşitli sebeplerle meydana gelen DNA hasarının onarımı altı farklı tamir sistemi tarafından yapılmaktadır. Bu mekanizmalar; baz kesip çıkarma tamiri, doğrudan tamir, çift zincir kırık tamiri, nükleotid kesip çıkarma, transkripsiyon sentezi (post-transkripsiyonel DNA tamiri), yanlış eşleşme tamiri (mismatch tamiri)’dir. Bu tamir sistemlerinin her birinden çok sayıda protein sorumludur. Bunlardan olan iki tanesine şifre veren *APE1* genidir ve baz kesip çıkarma tamirindeki anahtar genlerdendir (56)

DNA baz hasarı adenine (A), guanine (G), sitozin (S) ve timin (T) kaynaklı olmak üzere dört başlık altında incelenebilir (57).

2.4.1. DNA Baz Hasarları

2.4.1.1. Guanin kaynaklı hasarlar

hOGG1: Bu enzim hasarlı DNA’yı onarmak için 8-dihidro-8-oksoguanini (8-OH-G) hedefleyen ve çıkaran bir DNA tamir enzimidir (58). FapyGua (2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin)’yü spesifik olarak tamir edebilme özelliği mevcuttur. FapyGua’nın ayrılmasında 8-OH-Gua’nın ayrılmasına benzer şekilde; guaninin metilenmiş ürünü olan 5-Me-FapyGua içeren oligonükleotidlerin tamirinde rol almaktadır (57).

2.4.1.2. Adenin kaynaklı hasarlar

hOGG1: 8-hidroksi-Adenin sitozinle eşleştiği durumlarda; bu enzimin glikozilaz aktivitesinin etkili olduğu gösterilmiştir (57).

2.4.1.3. Sitozin kaynaklı hasarlar

Timin DNA glikozilaz (TDG) ve MED1 (metil-CpG-bağlayıcı endonükleaz; MBD4): Bu enzimlerin hedefleri 5- metilsitozinin deaminasyonu ile oluşan T:G ya da sitozinin deaminasyonu ile oluşan U:G çiftidir. Glikolitik olarak urasilin ve timinin ortamdan ayrılmasını sağlamaktadır. Timin DNA glikozilaz enzimi liyaz aktivitesine sahip değildir. Timin DNA glikozilaz enziminin iki etkisi söz konusudur. Bu enzimin tamir enzimi ve transkripsiyonel aktivatör olarak görev yaptığı açıklanmıştır. APE1 Timin DNA glikozilaz enzimini aktive etmektedir (57).

AP endonükleazlar (*APE1*, *APE2*) baz eksizyon tamirinden sorumludur. DNA iskeletindeki hasarlı baz spesifik bir glikozilaz tarafından uzaklaştırılır ve bir abazik bölge oluşturur. Tümör protein 53 (P53)'ü aktive eden *APE1* ve 2 aktivitesi diğer enzimatik aktivitelerini ortaya çıkartır; 3'→5'ekzonükleaz, fosfodiesteraz, 3'fosfataz gibi. *APE1*'in yanlış eşleşme ekzonükleaz aktivitesi mevcuttur. Baz kesip çıkarma tamir (BER) mekanizmasında kilit rol alır. *APE1*, proliferatif hücre çekirdek antijeni (PCNA), scaffold protein, *XRCC1*, DNA polimeraz-β,ve flap endonükleaz 1 (FEN1) ile etkileşimdedir. Hücre siklusunda düzenleyici görevi gören P21 geni ile de etkileşim halindedir. *APE1*; protein-protein etkileşimlerinde etkindir. *APE2* ise X kromozomunda yerleşiktir ve PCNA bağlantılıdır. İyonize radyasyon dahil tüm çevresel karsinojenler ve hücre içi metabolizma ile oluşan abazik şeker artıklarının uzaklaştırılmasından sorumludur (59).

2.4.1.4. Timin kaynaklı hasarlar

Timin Glikol (Tg) , timin glikol glikozilazları (TGG1 ve TGG2), 5-formilurasil (5-FoUra), gibi enzim aktiviteleri ile meydana gelmektedir (57).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı İBH polikliniğine Ocak 2019-Mart 2019 tarihleri arasında başvuran ÜK tanılı hastalar ve Ocak 2019-Şubat 2019 tarihleri arasında Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran KRK tanılı hastalar dahil edildi. Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 2017/58 protokol numarası ile izin alınmış olup katılan hastalara açıklama yapılarak aydınlatılmış yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya 18 yaşın üstündeki erişkin hastalar dahil edildi.

3.1. Çalışma Dizaynı

3.1.1. Ülseratif Kolit Grubu

Çalışmamıza daha önce kolonoskopi yapılarak histopatolojik olarak ÜK olduğu kanıtlanmış; 18 yaş üstü 99 hasta dahil edilmiştir. Tüm ÜK tanılı bireylerden 2 mililitre periferik kan etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'li tüplere alınmıştır.

ÜK tanılı hastalarda hastanemizin otomasyon sistemine kayıtlı verilerinden; yaş, cinsiyet, hastalığın tutulum yeri ve süresi, aldığı tedaviler, Truelove-Witts skoru, *hOGGI* ve *APEI* mutasyon sonuçları kayıt altına alındı.

Hasta grubunu oluşturan ÜK tanılı hastalar gönüllü bilgilendirme formunu okuyup araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

3.1.2. Kolon Kanseri Grubu

Çalışmamıza daha önceden KRK tanısı almış 18 yaş üstü 50 hasta dahil edildi. Tüm ÜK tanılı bireylerden 2 mililitre periferik kan etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'li tüplere alınmıştır.

KRK tanılı hastalarda hastanemizin otomasyon sistemine kayıtlı verilerinden; yaş, cinsiyet, hastalığın tutulum yeri ve süresi, *hOGGI* ve *APEI* mutasyon sonuçları kayıt altına alındı.

KRK tanılı hastalar gönüllü bilgilendirme formunu okuyup araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

3.1.3. Kontrol Grubu

Çalışmamızın kontrol grubu bilinen ÜK ve KRK tanıları olmayan 18 yaş üstü 50 hasta dahil edildi. Periferik kandan DNA izolasyonu için “*Invitrogen by Thermo fisher Scientific, Pure Link Genomik DNA Mini Kit*” kullanılmıştır.

Tüm ÜK tanılı bireylerden 2 mililitre periferik kan etilendiamin tetraasetik asit (EDTA)'li tüplere alınmıştır.

Sağlıklı kontrol grubuna dahil edilen kişiler gönüllü bilgilendirme formunu okuyup araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

3.2. Alet ve Cihazlar

1. Isı bloğu (*Wealtec*)
2. Mikro santrifüj (*Hettich Mikro 20*)
3. Derin dondurucu (-20°C) (*Regal*)
4. Vorteks (*Nüve, NM 110*)
5. Otomatik pipet (20, 100, 200, 1000 µl) (*Eppendorf*)
6. Real-time PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) cihazı (*Roche, Light Cycler 2.0*)

3.3. Sarf Malzemeler

1. DNA izolasyon kiti (*Invitrogen by Thermo Fisher Scientific, USA*)
2. LCTM FastStart DNA Master HybProbe kit (*Roche Diagnostics Mannheim, Germany*),
3. LightSNiP APE1 (Asp148Glu) (*TIB MOLBIOL, Berlin, Germany*)
5. LightSNiP hOGG1 (Ser326Cys) (*TIB MOLBIOL, Berlin, Germany*)

3.4. Yöntemler

3.4.1. Polimorfizmlerin Belirlenmesi

Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm bireylerden 2 mililitre periferik kan EDTA'li tüplere alınarak aşağıdaki çalışmalar yapılmıştır.

3.4.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Periferik kandan DNA izolasyonu için "*Invitrogen by Thermo fisher Scientific, Pure Link Genomik DNA Mini Kit*" kullanılmıştır.

3.4.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunda temel mekanizma, nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalinin ölçülerek kısa sürede sonuçların elde edilmesidir. Bu çalışmada *LightCycler 2.0* sistemi kullanılmıştır.

Bu yöntemde genotipler "erime eğrisi analizi" ile belirlenmektedir. Amaç hedef DNA'nın erime sıcaklığını belirlemek ve ürünleri erime sıcaklıklarına dayanarak analiz edebilmektir. Bunun için, PCR'de DNA amplifikasyonun tamamlanmasından sonra, sıcaklık yavaş bir şekilde yükseltilerek her bir örnek için erime eğrisi oluşturulmuştur. Bu işlem sırasında normal ve polimorfizm içeren dizilerin ayırımı gerçekleşmektedir. Floresan/sıcaklık negatif türevinin sıcaklığa göre çizilmesiyle erime eğrileri, erime piklerine dönüştürülür.

Çalışma kapsamımızda bulunan her bir gene ait polimorfizmler yabancı ve mutant genotiplerde beklenen erime sıcaklığına göre değerlendirilerek hasta ve kontrol gruplarımızı oluşturan tüm bireylerin genotipleri belirlenmiştir.

3.4.4. *APE1 (Asp148Glu)* Gen Polimorfizminin Analizi

Bu polimorfizmde 2197. nükleotid olan T (Timin), G (Guanin) ile yer değiştirmektedir. Bu değişim ise polipeptid dizisinde 148. aminoasit olan asparjin (Asp)'in glutamik asit (Glu)'e değişmesine neden olmaktadır.

Gerçek zamanlı PCR sonucu elde ettiğimiz erime eğrilerinin analizi sonucunda Asp/Asp (homozigot normal) genotip, Glu/Glu bakımından (homozigot mutant) genotip

ve Asp/Glu (heterozigot) genotip olarak değerlendirilmiştir (*LightSNiP assay TIB-MolBiol, Berlin, Germany*).

3.4.5. hOGG1 (Ser326Cys) Gen Polimorfizminin Analizi

Bu polimorfizmde 1245. nükleotid olan C (Sitozin), G (Guanin) ile yer değiştirmektedir. Bu değişim ise polipeptid dizisinde 326. aminoasit olan Serin (Ser)'in sistein (Cys)'e değişmesine neden olmaktadır.

Gerçek zamanlı PCR sonucu elde ettiğimiz erime eğrilerinin analizi sonucunda Ser/Ser (homozigot normal) genotip, Cys/Cys bakımından (homozigot mutant) genotip ve Ser/Cys (heterozigot) genotip olarak değerlendirilmiştir (*LightSNiP assay TIB-MolBiol, Berlin, Germany*).

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler *Statistical Package for Social Science Software (SPSS) 22.0* paket programıyla analiz edilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov-Smirnov* testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan veriler medyan, minimum ve maksimum değerler ile özetlendi. Grup karşılaştırmalarında iki grup için *Mann-Whitney U* testi, üç grup için *Kruskal-Wallis* testi ve *Conover post-hoc* yöntemi kullanıldı. Kategorik verilerin dağılımı sayı ve yüzde ile gösterildi. Karşılaştırmalarda Pearson exact ve Pearson ki-kare testleri kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran toplam 99 ÜK tanılı olgu, Medikal Onkoloji polikliniğine başvuran 50 KRK tanılı olgu alındı. Sağlıklı kontrol grubuna 50 olgu dahil edildi.

4.1. Gruplar Arası Hasta Sayıları ve Yaş Dağılımları

Çalışmamıza dahil edilen 99 ÜK tanılı hastanın yaşları 18-76 aralığında, 50 KRK tanılı hastanın yaşları 22-86 aralığında, kontrol grubumuzdaki 50 kişinin yaşları ise 25-86 aralığındadır (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Gruplar arası hasta sayıları ve yaş dağılımları

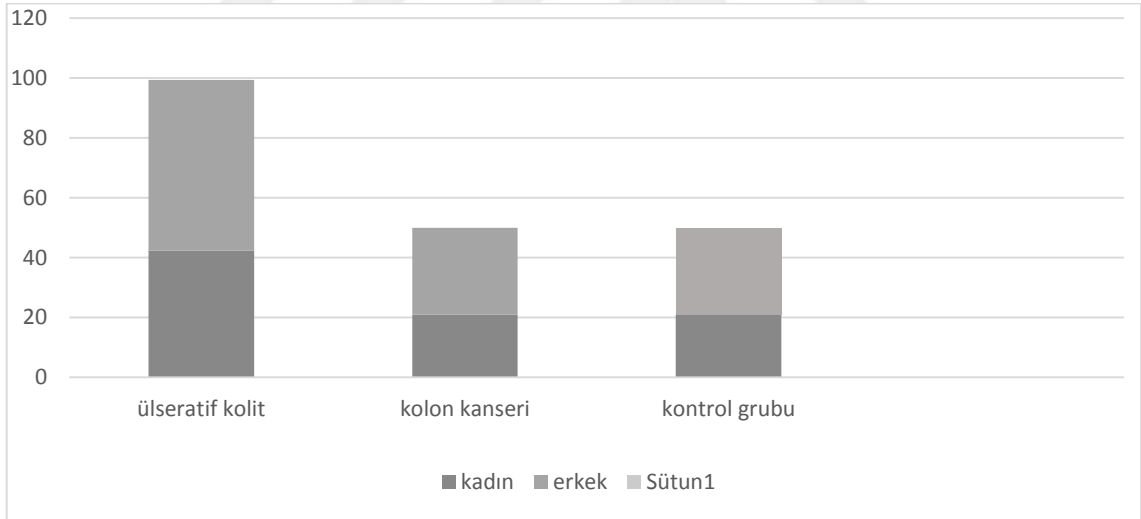
| Tanı | Hasta Sayısı (n) | Median | Minimum | Maksimum | P |
|-----------------|------------------|--------|---------|----------|-------|
| Ülseratif Kolit | 99 | 38 | 18 | 76 | 0.998 |
| Kolon Kanseri | 50 | 58.5 | 22 | 86 | |
| Kontrol | 50 | 54 | 25 | 89 | |
| Toplam | 199 | 47 | 18 | 89 | |

4.2. Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımları

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastaların %42.2'si kadın, %57.8'i erkektir. ÜK tanılı hastaların %42.4'ü kadın , %57.6'sı erkektir. KRK tanılı hastaların ve kontrol grubunun %42'ü kadın , %58'i erkektir. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık yoktur (p=0.998) (Tablo 4.2.) (Şekil 4.1.).

Tablo 4.2. Gruplar arası cinsiyet dağılımları

| Tanı | Cinsiyet | | | | P |
|-----------------|----------|------|-------|------|-------|
| | Kadın | | Erkek | | |
| | n | % | n | % | 0.998 |
| Ülseratif kolit | 42 | 42.4 | 57 | 57.6 | |
| Kolon kanseri | 21 | 42 | 29 | 58 | |
| Kontrol | 21 | 42 | 29 | 58 | |



Şekil 4.1. Gruplar arası cinsiyetlere göre dağılımı

4.3. Gruplar Arası Hasta Sayısı ve Ortalama Hastalık Sürelerine Göre Dağılım

Çalışmaya katılan ÜK tanılı hastaların ortalama hastalık süreleri 81.32 ay, KRK tanılı hastaların ortalama tanı süreleri ise 62.49 ay olarak bulunmuştur.

ÜK tanılı hastaların ortalama tanı süresinin KRK tanılı hastalardan uzun bulunmuş olup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında $p=0.12$ olarak gelmiştir ve anlamlıdır (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Gruplar arası hasta sayısı ve ortalama hastalık sürelerine göre dağılım

| Tanı | Hasta Sayısı (n) | Ortalama hastalık süresi (ay) | P |
|-----------------|------------------|-------------------------------|------|
| Ülseratif kolit | 99 | 81.32 | 0.12 |
| Kolon kanseri | 50 | 62.49 | |
| Toplam | 149 | | |

4.4. Gruplar Arası Hasta Sayısı ve Hastalık Sürelerine Göre Dağılım

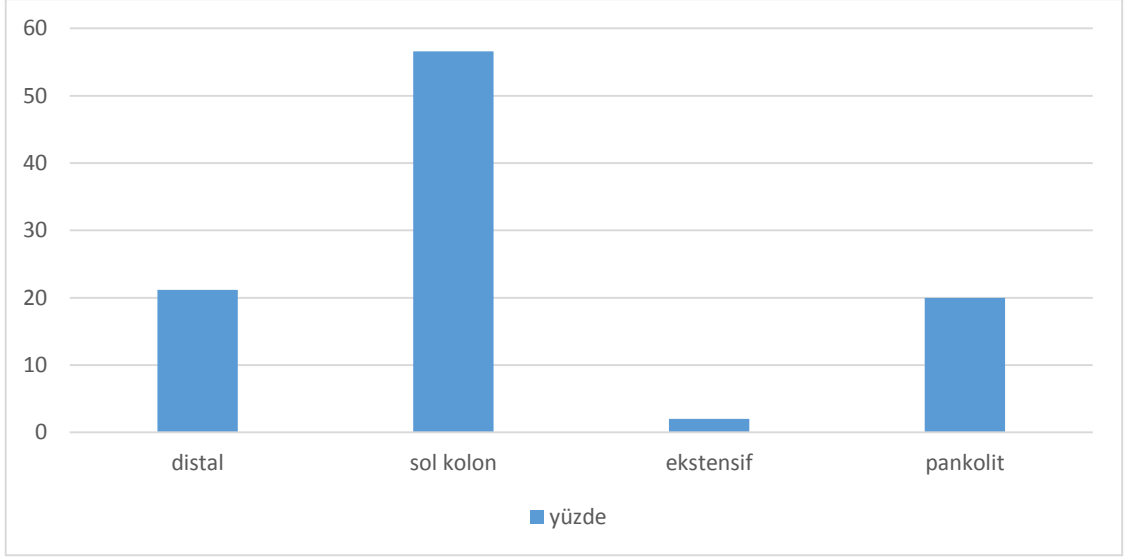
Çalışmaya dahil edilen ÜK tanılı hastaların tanı zamanları minimum 1 ay, maksimum 305 aydır. KRK hastalarda ise bu süre minimum 3 ay, maksimum 120 aydır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Gruplar arası hasta sayısı ve hastalık sürelerine göre dağılım

| Tanı | Hasta sayısı (n) | Median | Minimum | Maksimum |
|-----------------|------------------|--------|---------|----------|
| Ülseratif kolit | 99 | 43 | 1 | 305 |
| Kolon kanseri | 50 | 20.5 | 3 | 120 |
| Toplam | 149 | 33 | 1 | 305 |

4.5. ÜK Hastalarının Tutulum Yerlerine Göre Dağılımı

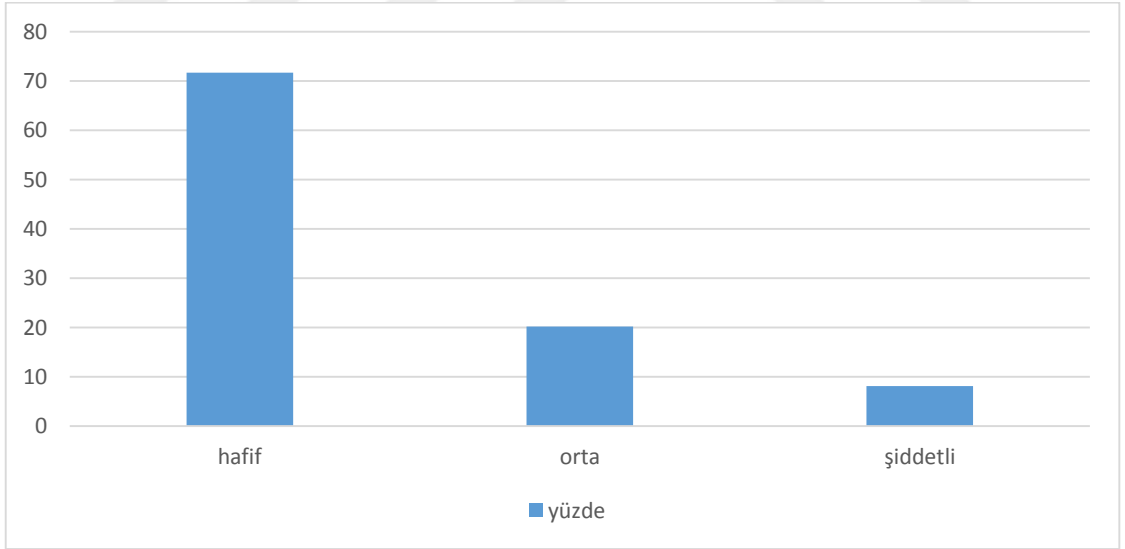
ÜK tanılı hastaların %21.2'si distal, %56'sı sol kolon, %20'si pankolit , %2'si ekstensif tutulum olarak değerlendirildi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. ÜK hastalarının tutulum yerlerine göre dağılımı

4.6. ÜK Tanılı Hastaların Hastalık Şiddetine Göre Dağılımı

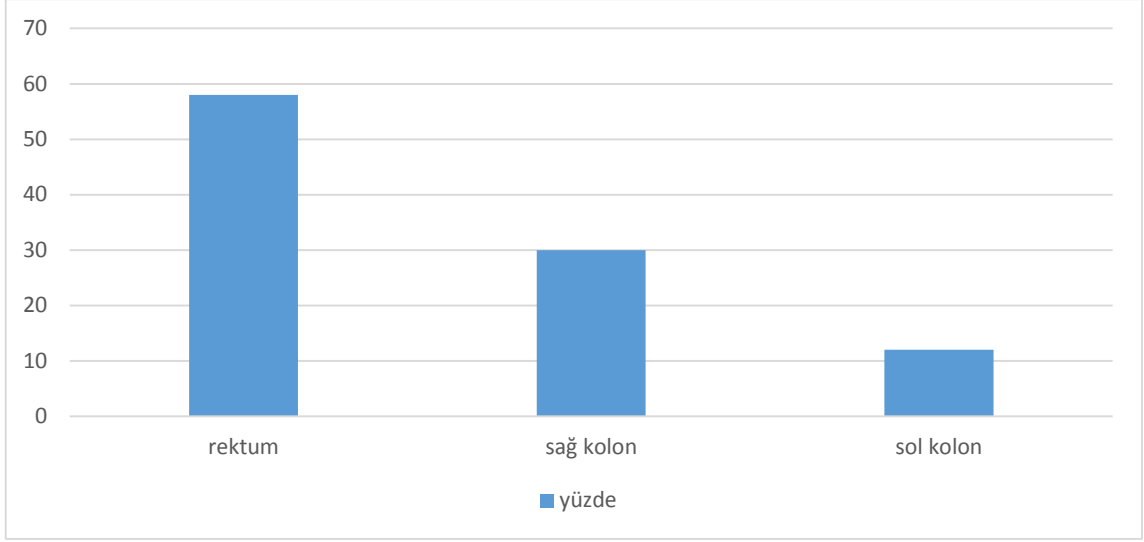
ÜK hastaları, hastalık şiddetine göre değerlendirildiğinde %71.2'si hafif, %20.2'si orta ve %8.1'inin şiddetli olduğu görüldü (Şekil 4.3.) .



Şekil 4.3. ÜK tanılı hastaların, hastalık şiddetine göre dağılımı

4.7. KRK Tanılı Hastaların Tutulum Yerlerine Göre Dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen KRK tanılı hastaların; % 58'i rektum, %30'u sol kolon, %12'si sağ kolon yerleşimlidir (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. KRK tanılı hastaların tutulum yerlerine göre dağılımı

4.8. ÜK Tanılı hastaların Aldıkları Tedaviler ve Bu Tedavileri Alan Hasta Sayıları

Çalışmamıza dahil edilen 99 ÜK tanılı hastanın 34'ü 5-aminosalisik asit (ASA), 20'si mesalazin, 11'i 5-ASA + azatiopürin, 7'si 5-ASA + mesalazin, 5'i azatiopürin + mesalazin + Anti-TNF, 5'i 5-ASA + anti-TNF, 4'ü mesalazin + azatiopürin, 3'ü 5-ASA + mesalazin + azatiopürin, 2'si 5-ASA + anti-TNF + azatiopürin, 2'si azatiopürin, 2'si anti-TNF, 2'si azatiopürin + anti-TNF, 1'i mesalazin + metilprednizolon kullanmaktadır (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. ÜK tanılı hastaların aldıkları tedaviler ve bu tedavileri alan hasta sayıları

| Tedavi | n | Tedavi | n |
|---|----|---|----|
| Oral 5-ASA | 34 | Mesalazin suppozituar | 20 |
| Oral 5-ASA + Azatiopürin | 11 | Mesalazin supp + Metilprednizolon | 1 |
| Oral 5-ASA + Mesalazin supp + Azatiopürin | 3 | Azatiopürin | 2 |
| Mesalazin supp +Azatiopürin | 4 | Anti-TNF | 2 |
| Mesalazin supp + Anti-TNF | 1 | Azatiopürin + Anti-TNF | 2 |
| Oral 5-ASA +Azatiopürin +Anti-TNF | 2 | Azatiopürin + Anti-TNF + Mesalazin supp | 5 |
| Oral 5-ASA+ Mesalazin | 7 | Oral 5-ASA + Anti-TNF | 5 |

5-ASA:5-aminosalisik asit, anti-TNF: anti-tümör nekroz faktörü, supp: suppozituar

4.9. Gruplar Arası APE1 Gen Polimorfizmi İçin Genotip ve Allel Frekanslarının Dağılımları

4.9.1. APE1 (Asp148Glu) Gen Polimorfizminin Analizi

Gerçek zamanlı PCR sonucu elde ettiğimiz erime eğrilerinin analizi sonucunda Asp/Asp (homozigot normal) genotip, Glu/Glu bakımından (homozigot mutant) genotip ve Asp/Glu (heterozigot) genotip olarak değerlendirilmiştir (*LightSNiP assay TIB-MolBiol, Berlin, Germany*).

APE1 (*Asp148Glu*) gen polimorfizmi bakımından KRK, ÜK ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerin genotipleri belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar ile her grupta APE1 (*Asp148Glu*) polimorfizmi için genotip ve allel frekanslarının dağılımları hesaplanmış ve Tablo 4.6 verilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplar arası APE1 gen polimorfizmi için genotip frekanslarının dağılımları

| Tanı | APE1 | | | | | | P |
|-----------------|------|------|----|------|----|------|-------|
| | AA | | AG | | GG | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Ülseratif kolit | 39 | 39.4 | 39 | 39.4 | 21 | 21.2 | 0.384 |
| Kolon kanseri | 25 | 50 | 17 | 34 | 8 | 16 | |
| Kontrol | 28 | 56 | 14 | 28 | 8 | 16 | |

APE1:Apürinik/Apirimidik endonükleaz 1, A: Aspartik asit, G: Glutamik asit

Bu tabloya göre; kontrol grubunda Asp/Asp (AA) genotipi %56, Asp/Glu genotipi (AG) %28 olarak saptanırken Glu/Glu genotipinde (GG) %16 olarak rastlanmıştır. KRK tanılı hasta grubunda Asp/Asp genotipinde %50, Asp/Glu genotipinde %34 ve Glu/Glu

genotipi ise %16 belirlenmiştir. ÜK grubunda Asp/Asp genotipi %39, Asp/Glu genotipi %39 olarak saptanırken Glu/Glu genotipinde de %21 olarak bulunmuştur.

Genotip frekansları bakımından elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farkın $p=0.384$ olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.6.).

Çalışmamızda ÜK tanılı grupta *APE1* geninin Asp (A) allel frekansı %59.1, Glu (G) allel frekansı %40.9, KKK tanılı hasta grubunda *APE1* geninin A allel frekansı %67, G allel frekansı %33, kontrol grubunda *APE1* geninin A allel frekansı %70, G allel frekansı %30 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.7.).

Allel sıklığı bakımından ise istatistiksel olarak yapılan değerlendirmede ise $p=0.135$ olarak gelmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Gruplar arası *APE1* gen polimorfizmi için allel frekanslarının dağılımları

| Tanı | APE1 | | | | P |
|-----------------|------|------|----|------|-------|
| | A | | G | | |
| | n | % | n | % | |
| Ülseratif kolit | 117 | 59.1 | 81 | 40.9 | 0.135 |
| Kolon kanseri | 67 | 67 | 33 | 33 | |
| Kontrol | 70 | 70 | 30 | 30 | |

APE1: Apürinik/Apirimidik endonükleaz 1, A: Aspartik asit, G: Glutamik asit

4.10. Gruplar Arası *hOGG1* (*Ser326Cys*) Gen Polimorfizmi İçin Genotip ve Allel Frekanslarının Dağılımları

4.10.1. *hOGG1* (*Ser326Cys*) Gen Polimorfizminin Analizi

Gerçek zamanlı PCR sonucu elde ettiğimiz erime eğrilerinin analizi sonucunda Ser/Ser (homozigot normal) genotip, Cys/Cys bakımından (homozigot mutant) genotip ve Ser/Cys (heterozigot) genotip olarak değerlendirilmiştir (*LightSNiP assay TIB-MolBiol, Berlin, Germany*).

hOGG1 (*Ser326Cys*) gen polimorfizmi bakımından KRK, ÜK ve kontrol gruplarındaki tüm bireylerin genotipleri belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar ile her grupta *hOGG1* (*Ser326Cys*) gen polimorfizmi için genotip ve allel frekanslarının dağılımları hesaplanmış ve Tablo 4.8 de verilmiştir.

Tablo 4.8. Gruplar arası *hOGG1* (*Ser326Cys*) polimorfizmi için genotip frekanslarının dağılımları

| Tanı | hOGG1 | | | | | | P |
|-----------------|-------|------|----|------|----|------|-------|
| | SS | | SC | | CC | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Ülseratif kolit | 58 | 58.6 | 31 | 31.3 | 10 | 10.1 | 0.110 |
| Kolon kanseri | 20 | 40 | 26 | 52 | 4 | 8 | |
| Kontrol | 28 | 56 | 20 | 40 | 2 | 4 | |

hOGG1: İnsan 8-oksoguanin DNA glikozilaz, S: Serin, C: Sistein

Bu tabloya göre kontrol grubunda Ser/Ser genotipi %56, Ser/Cys genotipi %40 olarak saptanırken, Cys/Cys genotipine de %4 oranında rastlanmıştır. KRK tanılı hasta grubunda Ser/Ser genotipi %40, Ser/Cys genotipi %52 ve Cys/Cys genotipi ise %8 olarak belirlenmiştir. ÜK grubunda Ser/Ser genotipi %58.6, Ser/Cys genotipi %31.3 olarak saptanırken Cys/Cys genotipine de %10.1 oranında rastlanmıştır.

Genotip frekansları bakımından elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farkın $p=0.110$ olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.8.).

Gruplar allel dağılımları bakımından da değerlendirilmiş olup sonuçlar Tablo 4.9 da verilmiştir. Buna göre kontrol grubunda *OGG1* geninin Ser allel frekansı %76, Cys allel frekansı %24, KRK tanılı hasta grubunda *OGG1* geninin Ser allel frekansı %76 Cys allel frekansı %24 olarak belirlenmiştir. ÜK hastalarında *OGG1* geninin Ser allel frekansı %74.2 Cys allel frekansı %25.8 olarak rastlanmıştır (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Gruplar arası *hOGG1* (*Ser326Cys*) polimorfizmi için allel frekanslarının dağılımları

| Tanı | hOGG1 | | | | P |
|-----------------|-------|------|----|------|-------|
| | S | | C | | |
| | n | % | n | % | |
| Ülseratif kolit | 147 | 74.2 | 51 | 25.8 | 0.219 |
| Kolon kanseri | 66 | 66 | 34 | 34 | |
| Kontrol | 76 | 76 | 24 | 24 | |

hOGG1: İnsan 8-oksoguanin DNA glikozilaz, S: Serin, C: Sistein

Allel sıklığı bakımından ise istatistiksel olarak yapılan değerlendirmede $p=0.219$ olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.9.).

4.11. ÜK ve KRK Tanılı Hastaların *APE1* Gen Mutasyonu İçin Tutulum Yerlerine Göre Genotip Dağılımları

Çalışmamızda distal tutulumlu ÜK hastalarının Asp/Asp genotipi %47.6, Asp/Glu genotipi %38.1, Glu/Glu genotipi %14.3 olarak, sol kolon tutulumlu hastalarda Asp/Asp genotipi %37.5, Asp/Glu genotipi %42.9, Glu/Glu genotipi %19.6 olarak, ekstensif tutulumlu hastalarda Asp /Asp genotipi %40, Asp /Glu genotipi %30, Glu/Glu genotipi %30 olarak, pankolitli hastalarda ise Asp /Asp genotipi %0, Asp/Glu genotipi %50, Glu/Glu genotipi %50 olarak bulunmuştur.

ÜK tanılı hastaların tutulum yerlerine göre genotip dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.724) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. ÜK tanılı hastaların *APE1* gen mutasyonu için tutulum yerlerine göre genotip dağılımı

| Tutulum yeri | APE1 | | | | | | P |
|--------------|------|------|----|------|----|------|-------|
| | AA | | AG | | GG | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Distal | 10 | 47.6 | 8 | 38.1 | 3 | 14.3 | 0.724 |
| Sol kolon | 21 | 37.5 | 24 | 42.9 | 11 | 19.6 | |
| Ekstensif | 8 | 40 | 6 | 30 | 6 | 30 | |
| Pankolit | 0 | 0 | 1 | 50 | 1 | 50 | |

APE1: Apürinik/Apirimidik endonükleaz I, A: Aspartik asit, G: Glutamik asit

Çalışmamıza göre rektum tutulumlu KRK tanılı hastalarda Asp/Asp genotipi %48.3, Asp/Glu genotipi %37.9, Glu/Glu genotipi %13.8 olarak, sol kolon tutulumlu KRK tanılı hastalarda Asp/Asp genotipi %46.7, Asp/Glu genotipi %33.3, Glu/Glu genotipi %20 olarak, sağ kolon tutulumlu KRK'lı hastalarda Asp/Asp genotipi %66.7, Asp/Glu genotipi %16.7, Glu/Glu genotipi %16.7 olarak bulunmuştur.

KRK tanılı hastaların tutulum yerlerine göre *APE1* genotip dağılımı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0.905) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. KRK tanılı hastaların tutulum yerlerine göre *APE1* genotip dağılımı

| Tutulum yeri | APE1 | | | | | | P |
|--------------|------|------|----|------|----|------|-------|
| | AA | | AG | | GG | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Rektum | 14 | 48.3 | 11 | 37.9 | 4 | 13.8 | 0.905 |
| Sol kolon | 7 | 46.7 | 5 | 33.3 | 3 | 20 | |
| Sağ kolon | 4 | 66.7 | 1 | 16.7 | 1 | 16.7 | |

APE1: Apürinik/Apirimidik endonükleaz 1, A: Aspartik asit, G: Glutamik asit

4.12. ÜK Tanılı Hastalarda; Hastalık Şiddet Durumu ile *APE1* ve *hOGGI* Mutasyonunun Genotiplere Göre Dağılımı

Çalışmamızda; hafif seyreden ÜK'lı hastalarda Asp/Asp genotipi %38, Asp/Glu genotipi %40.8, Glu/Glu genotipi %21.1 olarak, orta şiddette seyreden ÜK'lı hastalarda Asp/Asp genotipi %40, Asp/Glu genotipi %35, Glu/Glu genotipi %25 olarak, şiddetli ÜK'lı hastalarında ise Asp/Asp genotipi %50, Asp/Glu genotipi %37.5, Glu/Glu genotipi %12.5 olarak bulunmuştur. Bu dağılım istatistiksel olarak değerlendirilmiş olup $p=0.940$ olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. ÜK tanılı hastalarda hastalık şiddet durumu ile *APE1* mutasyonunun genotiplere göre dağılımı

| Hastalık şiddeti | APE1 | | | | | | P |
|------------------|------|----|----|------|----|------|-------|
| | AA | | AG | | GG | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Hafif | 27 | 38 | 29 | 40 | 15 | 21.1 | 0.940 |
| Orta | 8 | 40 | 7 | 35 | 5 | 25 | |
| Şiddetli | 4 | 50 | 3 | 37.5 | 1 | 12.5 | |

APE1: Apürinik/Apirimidik endonükleaz 1, A: Aspartik asit, G: Glutamik asit

Tablo 4.13. ÜK tanılı hastalarda hastalığın şiddet durumu ile *hOGG1* mutasyonunun genotiplere göre dağılımı

| Hastalık şiddeti | hOGG1 | | | | | | P |
|------------------|-------|------|----|------|----|------|-------|
| | SS | | SC | | CC | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Hafif | 44 | 61.9 | 20 | 28.3 | 7 | 9.8 | 0.034 |
| Orta | 11 | 55 | 9 | 45 | 0 | 0 | |
| Şiddetli | 3 | 37.5 | 2 | 25 | 3 | 37.5 | |

hOGG1: İnsan 8-oksoguanin DNA glikozilaz, S: Serin, C: Sistein

Bu tabloya göre hafif seyirli ÜK tanılı hastalarda Ser/Ser genotipi %61.9, Ser/Cys genotipi %28.3 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi %9.8, orta seyirli ÜK hastalarında

Ser/Ser genotipi %55, Ser/Cys genotipi %45 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi %0, şiddetli ÜK hastalarında Ser/Ser genotipi %37.5, Ser/Cys genotipi %31.3 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi de %37.5 olarak bulunmuştur (Tablo 4.13.).

ÜK tanılı hastalarda hastalığın Truelove-Witts aktivite indeksi kullanılarak belirlenen şiddet durumu ile *hOGG1* mutasyonunun genotiplere göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0.034) (Tablo 4.13.).

4.13. ÜK Tanılı Hastalarda Hastalık Şiddet Durumu ile *hOGG1* Mutasyonunun Allel Frekanslarının Dağılımı

ÜK tanılı hastalar, hastalık şiddetlerine göre gruplandırıldığında hafif grupta *OGG1* geninin Ser allel frekansı %76.1, Cys allel frekansı %23.9, orta grupta *OGG1* geninin Ser allel frekansı %77.5, Cys allel frekansı %22.5, şiddetli grupta *OGG1* geninin Ser allel frekansı %50, Cys allel frekansı %50 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.14.).

Bu oranlar istatistiksel olarak karşılaştırılmış, p=0.68 olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. ÜK tanılı hastalarda hastalık şiddet durumu ile *hOGG1* mutasyonunun allel frekanslarının dağılımı

| Hastalık şiddeti | hOGG1 | | | | P |
|------------------|-------|------|----|------|------|
| | S | | C | | |
| | N | % | N | % | |
| Hafif | 108 | 76.1 | 34 | 23.9 | 0.68 |
| Orta | 31 | 77.5 | 9 | 22.5 | |
| Şiddetli | 8 | 50 | 8 | 50 | |

hOGG1: İnsan 8-oksoguanin DNA glikozilaz, S: Serin, C: Sistein

4.14. KRK ve ÜK Tanılı Hastalarda Hastalığın Tutulum Yerlerine Göre *hOGG1*'in Genotip dağılımı

Çalışmamızda; rektum tutulumlu KRK'da Ser/Ser genotipi %34.5, Ser/Cys genotipi %55.2 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi de %10.3 olarak tespit edilmiştir. Sol kolon tutulumlu KRK'da Ser/Ser genotipi %53.3, Ser/Cys genotipi %40, Cys/Cys genotipi de %6.7 olarak bulunmuştur. Sağ kolon tutulumlu KRK'da Ser/Ser genotipi %33.3, Ser/Cys genotipi %66.7 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi de %0 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.15.).

KRK tanılı hastalarda, hastalığın tutulum yerine göre *hOGG1*'in genotip dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.690) (Tablo 4.15.).

Tablo 4.15. KRK tanılı hastalarda hastalığın tutulum yerine göre *hOGG1*'in genotip dağılımı

| Tutulum yeri | hOGG1 | | | | | | P |
|--------------|-------|------|----|------|----|------|-------|
| | SS | | SC | | CC | | |
| | N | % | N | % | N | % | |
| Rektum | 10 | 34.5 | 16 | 55.2 | 3 | 10.3 | 0.690 |
| Sol kolon | 8 | 53.5 | 6 | 40 | 1 | 6.7 | |
| Sağ kolon | 2 | 33.3 | 4 | 66.7 | 0 | 0 | |

hOGG1: İnsan 8-oksoguanin DNA glikozilaz, S: Serin, C: Sistein

Çalışmamızda; ÜK tanılı hastalardan distal tutulumlu olanların Ser/Ser genotipi %52.4, Ser/Cys genotipi %28.6 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi %19, sol kolon tutulumlu olanların Ser/Ser genotipi %62.5, Ser/Cys genotipi %33.9 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi %3.6, ekstensif tutulumlu olanların Ser/Ser genotipi %55, Ser/Cys genotipi %30 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi %15, pankolit tutulumlu olanların ise Ser/Ser genotipi %58.6, Ser/Cys genotipi %31.3 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi de

%10 olarak ölçülmüştür. *hOGG1* gen mutasyonunun ÜK tanılı hastalarda tutulum yerlerine göre dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır (p=0.170) (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. ÜK tanılı hastalarda hastalığın tutulum yerine göre *hOGG1*'in genotip dağılımı

| Tutulum yeri | hOGG1 | | | | | | P |
|--------------|-------|------|----|------|----|-----|-------|
| | SS | | SC | | CC | | |
| | N | % | N | % | N | % | |
| Distal | 11 | 52 | 6 | 28.6 | 4 | 19 | 0,170 |
| Sol kolon | 35 | 62.5 | 19 | 33.9 | 2 | 3.6 | |
| Ekstensif | 11 | 55 | 6 | 30 | 3 | 15 | |
| Pankolit | 1 | 50 | 0 | 0 | 1 | 50 | |

hOGG1: İnsan 8-oksoguanin DNA glikozilaz, S: Serin, C: Sistein

5. TARTIŞMA

ÜK; kronik, tekrarlayıcı karakterde ve inflamasyonun kolon mukozasında sınırlı olduğu bir hastalıktır. Geniş bir literatür bilgisinin ışığı altında ÜK hastalığının barsak florasına karşı verilen anormal immün yanıt nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (60). ÜK hastalarında temel patoloji çeşitli nedenlerle oluşan mukozal hasar ve mikrovasküler hasarlanmadır (61).

ÜK tanılı hastalar yaş, cinsiyet gibi demografik veriler açısından çok çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Kappelman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÜK prevalansının yaşla birlikte arttığı, 50 yaş üstü grupta İBH prevalansının en yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (62). Benzer şekilde Betteridge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; genel olarak ÜK sıklığının yaş ile artmakta olduğu ve kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü savunulmuştur (63). Molinie ve arkadaşlarının yaptığı 7066 İBH tanılı hastadan oluşan ve 2665 tanesinin ÜK tanılı olduğu geniş çaplı bir çalışmada; ÜK'nın erkeklerde daha yaygın olduğu ve hastalığın en yüksek insidans oranının; kadınlar için 30-39 yaş arasında, erkeklerde ise 20-29 ve 50-59 yaşlarında olduğu tespit edilmiştir (64). Bizim çalışmamızda ise ÜK hastaları 18-76 yaş aralığında, median yaş 38/yıl olarak, cinsiyet açısından bakıldığında ise ÜK tanılı 99 hastanın 42 (%42.4)'si kadın, 57 (%57.6)'si erkek olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumludur (62).

Shin ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları ÜK'lı yetişkin hastalarda pankolitinin alt tiplerini araştırdıkları çalışmada; 1973 ÜK tanılı hastanın 327'si (%16.6) pankolit, 1646'sı (%83.4) rektum ve sol kolon tutulumlu olarak bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %21.2'si distal , %56.6'sı sol kolon, %20'si pankolit, %2'si ekstensif tutulum olarak değerlendirilmiş olup literatür ile uyumludur.

KRK çeşitli ülkelerde yapılan sayısız çalışmalarla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde son yapılan araştırmalarda KRK insidansının genel olarak azalmakta olduğu, ancak özellikle 20-49 yaş arasında KRK insidansında bir artış olduğu ve bu artışın özellikle 40-44 yaş arasında daha belirgin olarak arttığı, ortalama izlenme yaşının ise 60-65 olduğu tespit edilmiştir (66). Bizim çalışmamızda KRK tanılı hastaların en küçüğü 22/yıl, en büyüğü 86/yıl yaşında, median yaş 58.5/yıl olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur. Başka bir çalışmada kolon kanserinin yaşa bağlı olarak arttığı, kadınlarda insidans 100.000'de 37.5 iken, erkeklerde bu oran daha yüksek bulunmuş olup 100.000'de 52.2 olarak saptanmıştır (67). Aydın ve arkadaşlarının yaptığı

KRK nedeniyle opere edilen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; 138 hastanın 85 (%61.6)'i erkek, 53 (%38.4)'ü kadın olarak tespit edilmiştir (68). Bizim çalışmamızda KRK hastaların %42'si kadın , %58'i erkektir. Literatür ile uyumludur. Albayrak ve arkadaşlarının yaptığı 50 olguluk bir kolon kanseri çalışmasında; hastaların % 64'ü (32) altmış yaş altı, %36'sı (18) altmış yaş üstü, %40'ı (20) kadın, %60'ı (30) erkek, %34'ü (11) proksimal kolon yerleşimli , %78'i (39) distal kolon yerleşimli olarak bulunmuştur (69). Bizim çalışmamızda hastaların % 58'i rektum, %30'u sol kolon, %12'si sağ kolon yerleşimli olup literatür ile uyumludur.

APEI, DNA tamir mekanizmasının önemli enzimlerinden biridir. Pürin ve/veya pirimidin bazını yitirmiş bir deoksiriboz şekeri *APEI* enzimi tarafından tanınır, enzim fosfodiester omurgayı keser ve hasarlı bölgeyi çıkartır. Daha sonra bir fosfodiesterazın yardımıyla hasar onarılmaya başlanır (70). Bu gendeki herhangi bir defekt çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynayabilir. Bu sebeple *APEI* gen polimorfizmi birçok hastalık ve durumda araştırılmıştır. Bunlardan biri Dhillion ve arkadaşlarının yapmış olduğu vinil kloride ve 1,3-bütadine maruz kalan işçilerde *APEI (Asp148Glu)* polimorfizmi ile mikronukleus frekansı arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır ancak bir ilişki tespit edilememiştir (71). Sumiyoshi ve arkadaşları kronik viral hepatitlerde *APEI* gen mutasyonu çalışmış ve bu hasta grubunda hepatokarsinogenezin önlenmesi için *APEI*'in önemli bir role sahip olduğunu rapor etmişlerdir (72). *APEI* gen polimorfizminin miyokardiyal enfarktüsle ile ilişkisi Türk popülasyonunda araştırılmış; kontrol grubu genotipleri; %70 (Asp/Asp), %17.5 (Asp/Glu), %12.5 (Glu/Glu) olarak saptanmış ve Asp/Glu genotipinin hastalığın görülme sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (73).

APEI gen mutasyonu çeşitli kanser türlerinde de araştırılmıştır. Gu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *APEI (Asp148Glu)* polimorfizmi birçok hasta grubunda çalışılmıştır. Sonuç olarak mesane, kolorektal, meme, pankreas, baş ve boyun, lösemi, tiroid gibi birçok kanser türünün gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (50). Shen ve arkadaşları *Glu148Glu* genotiplerinin akciğer kanseri riskinin artması ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (74). Ji ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, *APEI (Asp148Glu)* polimorfizminin Asyalı ve beyaz ırkta görülen akciğer kanseriyle önemli bir ilişkisinin bulunmadığı fakat Glu allelinin sigara içen bireylerde akciğer kanserini oluşturma riskini önemli oranda arttırdığını rapor etmişlerdir (75). Çek Cumhuriyeti'nde yapılmış bir çalışmada ise DNA onarımı genetik polimorfizmleri ve KRK riskini

araştırılmış; *APE1* genindeki *Asn148Glu* polimorfizmi için varyant alel homozigotlarının, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir KRK riskinde olduğu ve bu riskin kolon kanseri için daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (76). Hem *APE1 (Asn148Glu)* hem de *hOGG1 (Ser326Cys)* polimorfizmleri için varyant alel homozigot genotipleri taşıyan bireylerde KRK riskinde anlamlı artış olduğu aynı çalışmada tespit edilmiştir (76). Bizim çalışmamızda *APE1 (Asp148Glu)* polimorfizmi çalışılmışken, bu çalışma da *APE1 (Asn148Glu)* polimorfizmi çalışılmıştır. Bu çalışmada *APE1 (Asn148Glu)* polimorfizmi olan bireylerde KRK riskinde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise *APE1 (Asp148Glu)* polimorfizminin KRK gelişiminde anlamlı olmadığı görülmüştür. Kasahara ve ark.'nın *APE1 (Asp148Glu)* genotip KRK arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir (77). Bizim çalışmamızda KRK grubunda Asp/Asp genotipinde %50 Asp/Glu genotipinde %34 ve Glu/Glu genotipi ise %16 belirlenmiş olup, KRK gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yapılan birçok çalışmada *APE1* gen mutasyonu malignite gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber, Kuzey Hindistan'da yapılan bir çalışmada; bu polimorfizmin bazı genotiplerinin serviks kanserine karşı koruyucu olduğu görülmüştür. Yapılan bu çalışmada serviks kanseri riski ile *APE1 (Asp148Glu)* polimorfizmi arasındaki ilişki araştırılmış olup hastalar arasında Asp/Asp genotipi %68.1, Asp / Glu genotipi %29, Glu/Glu genotipi ise %2.9 oranında tespit edilmiştir. Genotip frekanslarına göre Asp/Glu genotipinin HPV tip 16 kaynaklı serviks kanserinin görülme riskini istatistiksel olarak azalttığı ve Asp/Glu ve Glu/Glu genotiplerinin serviks kanserinden koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır (78).

APE1 gen mutasyonunun ÜK'lı hastalarda çalışıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri 2011 yılında Bardia ve arkadaşlarının 171 ÜK tanılı hastanın dahil edildiği, *APE1* gen poliformizminin ÜK gelişme riskini artırıp artırmadığını araştıran çalışmadır. Bu çalışmaya 235 erkek (ÜK=104; kontrol=131) ve 149 kadın (ÜK=67; kontrol=82) dahil edildi. Çalışmada ÜK vakalarında *APE1 Asp/Asp* genotipinin sıklığı, %51.5, *Asp/Glu* genotipi %45.6, *Glu/Glu* genotipi %2.9 olarak ölçüldü ve *Glu148Glu* için homozigot olan bireylerin, ÜK için 2.10 kat risk artışı gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak *APE1 (Asp148Glu)*'nun genotipik frekansının, ÜK'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir insidans gösterdiği ortaya konulmuştur (79). Bizim çalışmamızda ÜK grubunda Asp/Asp genotipi %39, Asp/Glu genotipi %39

olarak saptanırken Glu/Glu genotipinde de %21 olarak bulunmuş olup, bu frekansların ÜK gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

APE1 gen mutasyonunun ÜK tanılı hastalarda çalışıldığı diğer çalışma ise; ÜK'lı kolon mukoza dokusundan gen mutasyonunu araştıran çalışmadır. Bu çalışmada malignitesi olan ÜK hastalarından doku örneği alınmaksızın ÜK tanılı hastaların kolon mukozasından doku örnekleme yapılmıştır ve mutasyonun varlığı incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda *APE1*'in artmış inflamasyon geçiren ÜK kolon epitelinde anlamlı olarak artmış olduğu tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamız periferik kandan yapılmış olup, bu çalışma ile karşılaştırma yapacak verimiz bulunmamaktadır. Literatürde ÜK'lı hasta grubunda kolon mukozasında *APE1* gen mutasyonunun incelendiği başka bir çalışma şu an için mevcut değildir.

Serbest radikaller tarafından oluşturulan DNA hasarları içinde en yaygın görüleni 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)'dir. Bu hasar yüksek mutajenite riski taşır ve hOGG1 tarafından tamir edilir (81,82). hOGG1 proteinini kodlayan tanımlanmış gen polimorfizmleri enzim aktivitelerinde bir azalmaya neden olur ve böylece hasar tamir mekanizması sekteye uğrar. Bu nedenle *hOGG1* gen polimorfizmlerinin malignite gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Karihtala ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada meme kanserinde azalmış *OGG1* ekspresyonunun kötü prognoz ile korele olduğu raporlanmıştır (58). Liao ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; *OGG1* negatif ve *OGG1* heterozigot pozitif farelerin sadece 8-OHdG birikimi göstermediğini, aynı zamanda kolonda tümör gelişimini önemli ölçüde arttırdığını ve vahşi tip *OGG1* homozigot pozitif fareler ile karşılaştırıldığında, uzun süredir devam eden dekstran sülfat sodyumun indüklediği kronik ÜK'da 8-OHdG birikiminin, kanserojen duyarlılığının artmasına yol açtığını göstermektedir (83). Bizim çalışmamızda *hOGG1* genotip frekansları ve allel sıklığı bakımından elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, *hOGG1* gen mutasyonunun ÜK veya KRK gelişiminde etkili olmadığı görülmüştür.

Kubo ve arkadaşları çalışmalarında; özofagus skuamöz hücreli karsinomda 8-OHdG birikimi ve sitoplazmik *hOGG1* aşırı ekspresyonu olduğunu saptamışlardır (84). Başka bir çalışmada özofagus ve akciğer kanserinde bu polimorfizmin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (85, 86). Bu çalışmanın aksine De Ruyck ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada *hOGG1 (Ser326Cys)* genotipi taşıyan bireylerin akciğer

kanseri gelişme riskinde anlamlı olarak iki kat azalma olduğu tespit edilmiştir (87). Hung ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışma (88), Kiyohara ve arkadaşlarının 2006 yılında 11 çalışmanın sonuçları ile yaptıkları meta-analiz (89), Soransen ve arkadaşlarının 2006 yılında ve Vogel ve arkadaşlarının 2004 yılında Danimarka’da yapmış oldukları iki farklı polimorfizm çalışmalarında (90,91) ise akciğer kanseri ile *hOGG1* gen polimorfizminin arasında ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde Matullo ve arkadaşlarının yapmış oldukları 1094 kontrol ve 567 kanser (mesane kanseri, akciğer kanseri, oral-farengeal kanser, laringeal kanser) vakasını kapsayan çalışmalarında, farklı tamir yollarına ait 16 DNA onarım genindeki 22 polimorfizm (ve bunların haplotipleri) arasındaki ilişkiler araştırılmış, kanser riski ile *Ser326Cys* polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (92).

Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise *hOGG1* gen polimorfizmleri kendi aralarında karşılaştırılmış olup, *hOGG1 Ser326Ser* ve *Ser326Cys* genotiplerinin, *Cys326Cys* genotipine nazaran mesane kanseri rekürrens riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (93).

hOGG1 gen polimorfizmi sadece maligniteler değil, diyabetli hasta grubunda da çalışılmış olup; artan *OGG1* floresan boyama yoğunluğu ile diyabet süresi arasında korelasyon olduğu ve adacık hücre mitokondrisindeki *OGG1* artışı, hiperglisemi ve ardından gelen beta-hücre oksidatif metabolizmasının DNA hasarına ve *OGG1* ekspresyon indüksiyonuna yol açtığı tespit edilmiştir (94).

hOGG1 gen polimorfizmi Kumagae ve arkadaşları tarafından 2018 yılında cerrahi doku örneklerinde incelenmiştir. Bu çalışmada 14 karsinom tanılı hasta (Grup A1), 23 ÜK ile ilişkili neoplazi (Grup Athe) vakası, 9 displazi vakası (Grup A2), 16 neoplazisi olmayan ÜK vakası (B Grubu) ve 17 normal kolon vakasının (Grup C) incelenmiştir. *hOGG1* ekspresyon skoru Grup B’de de Grup C’ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu, Grup A1 ile *OGG1* ekspresyonu arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. *hOGG1* seviyelerinin; ÜK ile ilişkili neoplazmlarda ve ÜK örneklerinde inflamasyona uğramamış mukozaya göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda *hOGG1*’in ÜK ile ilişkili neoplazmlarda ve ÜK hastalarının iltihaplı mukozasında biriktiği, *hOGG1*’in ÜK ile ilişkili neoplazmlarda, ÜK’den daha yüksek olduğu görülmüştür (95). Bizim çalışmamız periferik kandan yapıldığından ve çalışmamıza ÜK ilişkili neoplazi hastaları dahil edilmediğinden karşılaştırma yapılamamaktadır.

Çalışmamızda ÜK tanılı hastalarda *hOGGI* polimorfizmi ile hastalık aktivite durumu değerlendirilmiş ve şu şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Hafif seyirli Ser/Ser genotipi %61.9, Ser/Cys genotipi %28.3 olarak saptanırken Cys/Cys genotipinde de %9.8, orta seyirli ÜK hastalarında Ser/Ser genotipi %55, Ser/Cys genotipi %45 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi %0, şiddetli ÜK hastalarında Ser/Ser genotipi %37.5 Ser/Cys genotipi %31.3 olarak saptanırken Cys/Cys genotipi de %37.5 olarak bulunmuştur. ÜK tanılı hastalarda hastalığın Truelove-Witts aktivite indeksi kullanılarak belirlenen şiddet durumu ile *hOGGI* mutasyonunun genotiplere göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde şu an için ÜK'lılarda hastalık aktivite indeksi ile *hOGGI* mutasyonunun genotiplerinin değerlendirildiği başka bir çalışma mevcut değildir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Bu tez çalışmasında ÜK ve KRK hastalarında *hOGGI* (*Ser326Cys*) ve *APE1* (*Asp148Glu*) gen polimorfizmleri araştırılmıştır.
2. ÜK, KRK ve kontrol grubu hastalarının demografik verileri kayıt altına alınmıştır. Ayrıca ÜK ve KRK grubunda hastalık süresi, hastalık tutulum yerleri, ÜK'lı hastalarda ayrıca hastalık şiddeti ve aldığı tedaviler incelenmiştir.
3. *APE1* (*Asp148Glu*) gen polimorfizmleri Glu/Glu genotipi ve Glu aleli ÜK tanılı hasta grubunda KRK ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.
4. *hOGGI* (*Ser326Cys*) gen polimorfizminin Cys aleli KRK grubunda daha yüksek bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.
5. KRK grubunda ve ÜK grubunda sol kolon tutulumlu olanlarda *hOGGI* (*Ser326Cys*) gen polimorfizminin Ser/Ser genotipi diğer tutulum yerlerine göre daha yüksek oranda bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir.
6. Trulove-Witts aktivite indeksine göre şiddetli ÜK hastalarında *hOGGI* (*Ser326Cys*) gen polimorfizminin Cys/Cys genotipi, hafif ve orta şiddetteki ÜK hastalarına göre daha yüksek oranda bulunmuştur ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır.
7. Sonuç olarak; literatürde özellikle ÜK ve KRK grubunda *hOGGI* (*Ser326Cys*) ve *APE1* (*Asp148Glu*) gen polimorfizmleri açısından sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda bulduğumuz anlamlı sonucu klinik pratikte kullanabilmek ve bilime katkı sağlamak amacıyla yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kaya Muhsin, Ülseratif Kolitte Güncel Tedavi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2012;16:2:136–42.
2. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3668–72.
3. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study 1977–2011. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:564–71.
4. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2012;143:1199–206.
5. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2394–400.
6. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med*. 2012;156:350.
7. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho K-L, Kronman MP, Shaw S, Van Kruiningen H, Colombel J-F, Atreja A. Antibiotics Associated With Increased Risk of New-Onset Crohn’s Disease But Not Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1728–38.
8. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–70.
9. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:1–11.
10. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504–17.

11. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, Finkelstein JA. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*. 2008;135:1907–13.
12. Tezel A, Demir M. Inflammatory bowel disease and thrombosis. *Turkish J Haematol Off J Turkish Soc Haematol*. 2012;29:111–9.
13. Rubin GP, Hungin APS, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1553–9.
14. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*. 2013;87:699–705.
15. Ko Y, Kariyawasam V, Karnib M, Butcher R, Samuel D, Alrubaie A, Rahme N, McDonald C, Cowlshaw J, Katelaris P, Barr G, Jones B, Connor S, Paven G, Chapman G, Park G, Gearry R, Leong RW, IBD Sydney Organisation. Inflammatory Bowel Disease Environmental Risk Factors: A Population-Based Case–Control Study of Middle Eastern Migration to Australia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1453–63.
16. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60:49–54.
17. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, Niewiadomski O, Bell S, Kamm MA, Silva HJ de, Kasturiratne A, Senanayake YU, Ooi CJ, Ling K-L, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Ouyang Q, Wang Y-F, Hu P, Zhu Z, Zeng Z, Wu K, Wang X, Xia B, Li J, Pisespongsa P, Manatsathit S, Aniwana S, Simadibrata M, Abdullah M, Tsang SWC, Wong TC, Hui AJ, Chow CM, Yu HH, Li MF, Ng KK, Ching J, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*. 2015;64:1063–71.
18. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:51–65.
19. Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin*

- Nutr.* 2004;80:1342–52.
20. Van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, Dijkstra G, Alizadeh BZ. Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1499–509.
 21. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1462–71.
 22. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:205–17.
 23. Snook JA, de Silva HJ, Jewell DP. The association of autoimmune disorders with inflammatory bowel disease. *Q J Med.* 1989;72:835–40.
 24. Keefer L, Keshavarzian A, Mutlu E. Reconsidering the methodology of “stress” research in inflammatory bowel disease. *J Crohn’s Colitis.* 2008;2:193–201.
 25. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:463–6.
 26. Terzi Cem, Canda Emre, Ulseratif Kolit ve Cerrahi Tedavi. *SSK Tepecik Hast Derg.* 2004;4(3):141–51.
 27. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel J-F, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus E V, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:5A-36A.
 28. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57:205–10.
 29. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2:1041–8.
 30. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid

- Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 1987;317:1625–9.
31. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749–53.
 32. Aygün B. İnflamatuvar barsak hastalıklarında p-anca ve asca nın tanıdaki rolü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adana; Çukurova Üniversitesi, 2008.
 33. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel J-F, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis.* 2012;6:965–90.
 34. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med.* 1993;118:540–9.
 35. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Lashner BA. Clinical Approach to Diseases of Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2796–807.
 36. Pardi DS. Diagnosis and Management of Microscopic Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:78–85.
 37. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2678–90.
 38. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 55:74–108.
 39. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127:2893–917.
 40. Küpelioglu, AA, Kolorektal Kanserde Histopatoloji. *Türkiye Klin Cerrahi Derg.* 2004;9:125–7.

41. Kaya S, Eskiocak S, Tezel HA, Soylu AR, Ümit HC, Özdemir S, Kolorektal Kanserli Olgularda Oksidatif ve Nitrozatif Stres, *Türk Klin Biyokim Derg.* 2012;10:2:057–63.
42. Rainis T, Maor I, Lanir A, Shnizer S, Lavy A. Enhanced Oxidative Stress and Leucocyte Activation in Neoplastic Tissues of the Colon. *Dig Dis Sci.* 2007;52:526–30.
43. Wang Z, Li S, Cao Y, Tian X, Zeng R, Liao D-F, Cao D. Oxidative Stress and Carbonyl Lesions in Ulcerative Colitis and Associated Colorectal Cancer. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1–15.
44. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, Pessi MA, Prochilo T, Quadri A, Gatta G, de Braud F, Wils J. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74:106–33.
45. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21:v70–7.
46. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996;25:793–803.
47. Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2014;345:235–41.
48. Roldán-Arjona T, Wei YF, Carter KC, Klungland A, Anselmino C, Wang RP, Augustus M, Lindahl T. Molecular cloning and functional expression of a human cDNA encoding the antimutator enzyme 8-hydroxyguanine-DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94:8016–20.
49. Andreassi MG, Foffa I, Manfredi S, Botto N, Cioppa A, Picano E. Genetic polymorphisms in XRCC1, OGG1, APE1 and XRCC3 DNA repair genes, ionizing radiation exposure and chromosomal DNA damage in interventional cardiologists. *Mutat Res Mol Mech Mutagen.* 2009;666:57–63.
50. Gu D, Wang M, Wang S, Zhang Z, Chen J. The DNA Repair Gene APE1 T1349G Polymorphism and Risk of Gastric Cancer in a Chinese Population. Peterlongo P,

- editor. *PLoS One*. 2011;6:1–5.
51. Wang D, Luo M, Kelley MR. Human apurinic endonuclease 1 (APE1) expression and prognostic significance in osteosarcoma: enhanced sensitivity of osteosarcoma to DNA damaging agents using silencing RNA APE1 expression inhibition. *Mol Cancer Ther*. 2004;3:679–86.
 52. Thostenson ET, Chou T-W. Aligned multi-walled carbon nanotube-reinforced composites: processing and mechanical characterization. *J Phys D Appl Phys*. 2002;35:L77–80.
 53. Srivatsan SG, Parvez M, Verma S. Modeling of Prebiotic Catalysis with Adenylated Polymeric Templates: Crystal Structure Studies and Kinetic Characterization of Template-Assisted Phosphate Ester Hydrolysis. *Chem - A Eur J*. 2002;8:5184–91.
 54. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*. 2000;109:33–44.
 55. O'Neill P. International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine. Vol. 52. London, Philadelphia: Taylor & Francis; 1987. 976–976 p.
 56. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA Repair Genes. *Science (80-)*. 2001;291:1284–9.
 57. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res Mutat Res*. 2004;567:1–61.
 58. Karihtala P, Kauppila S, Puistola U, Jukkola-Vuorinen A. Absence of the DNA repair enzyme human 8-oxoguanine glycosylase is associated with an aggressive breast cancer phenotype. *Br J Cancer*. 2012;106:344–7.
 59. Barzilay G, Hickson ID. Structure and function of apurinic/apyrimidinic endonucleases. *BioEssays*. 1995;17:713–9.
 60. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:458–66.
 61. Wang S-Y, Tao P, Hu H-Y, Yuan J-Y, Zhao L, Sun B-Y, Zhang W-J, Lin J. Effects of initiating time and dosage of Panax notoginseng on mucosal microvascular

- injury in experimental colitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23:8308–20.
62. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, Finkelstein JA. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1424–9.
 63. Betteridge JD, Armbruster SP, Maydonovitch C, Veerappan GR. Inflammatory Bowel Disease Prevalence by Age, Gender, Race, and Geographic Location in the U.S. Military Health Care Population. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1421–7.
 64. Molinié F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, Lerebours E, Dupas J-L, Colombel J-F, Salomez J-L, Cortot A. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut*. 2004;53:843–8.
 65. Shin DS, Cheon JH, Park YE, Park Y, Park SJ, Kim T Il, Kim WH. Extensive Disease Subtypes in Adult Patients with Ulcerative Colitis: Non-pancolitis Versus Pancolitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63:3097–104.
 66. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JLL, Nfonsam VN. Is It Time to Lower the Recommended Screening Age for Colorectal Cancer? *J Am Coll Surg*. 2011;213:352–61.
 67. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2002;82:905–41.
 68. Aydın İ, Şehitoğlu İ, Özer E, Yücel AF, Pergel A, Bedir R, Güçer H Ş DA. Kolorektal Kanser Nedeniyle Opere Ettiğimiz Hastaların Değerlendirilmesi. *Kocatepe Med J*. 2015;16:102–9.
 69. Albayrak A, Gürsan N, Gündoğdu C. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye Kolorektal kanserlerde c-erbB-2 ve p53 ekspresyonunun prognostik önemi Prognostic significance of c-erbB-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *J Clin Exp Invest J Clin Exp Invest*. 2014;5:80–5.
 70. Chessells JM, Bailey C, Richards SM. Intensification of treatment and survival in all children with lymphoblastic leukaemia: results of UK Medical Research

Council trial UKALL X. Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Lancet (London, England)*. 1995;345:143–8.

71. Dhillon VS, Thomas P, Iarmarcovai G, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Fenech M. Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis*. 2011;26:33–42.
72. Sumiyoshi S, Kobayashi Y, Kawamura K, Kawata K, Nakamura H. Differential expression of hepatic apurinic/aprimidinic endonuclease 1, a DNA repair enzyme, in chronic hepatitis. *World J Hepatol*. 2013;5:206–13.
73. Tekeli A, Isbir S, Ergen A, Görmüş U, Bozkurt N, Timirci O, Arsan S, Isbir T. APE1 and XRCC3 polymorphisms and myocardial infarction. *In Vivo*. 22:477–9.
74. Shen M, Berndt SI, Rothman N, Mumford JL, He X, Yeager M, Welch R, Chanock S, Keohavong P, Donahue M, Zheng T, Caporaso N, Lan Q. Polymorphisms in the DNA base excision repair genes APEX1 and XRCC1 and lung cancer risk in Xuan Wei, China. *Anticancer Res*. 25:537–42.
75. Ji Y-N, Zhan P, Wang J, Qiu L-X, Yu L-K. APE1 Asp148Glu gene polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2011;38:4537–43.
76. Pardini B, Naccarati A, Novotny J, Smerhovsky Z, Vodickova L, Polakova V, Hanova M, Slyskova J, Tulupova E, Kumar R, Bortlik M, Barale R, Hemminki K, Vodicka P. DNA repair genetic polymorphisms and risk of colorectal cancer in the Czech Republic. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2008;638:146–53.
77. Kasahara M, Osawa K, Yoshida K, Miyaishi A, Osawa Y, Inoue N, Tsutou A, Tabuchi Y, Tanaka K, Yamamoto M, Shimada E, Takahashi J. Association of MUTYH Gln324His and APEX1 Asp148Glu with colorectal cancer and smoking in a Japanese population. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:49–57.
78. Shekari M, Sobti RC, Tamandani DMK, Malekzadeh K, Kaur P, Suri V. Association of genetic polymorphism of the DNA base excision repair gene (APE-1 Asp/148 Glu) and HPV type (16/18) with the risk of cervix cancer in north Indian population. *Cancer Biomark*. 2008;4:63–71.
79. Bardia A, Tiwari SK, Gunisetty S, Anjum F, Nallari P, Habeeb MA, Khan AA.

- Functional polymorphisms in XRCC-1 and APE-1 contribute to increased apoptosis and risk of ulcerative colitis. *Inflamm Res*. 2012;61:359–65.
80. Hofseth LJ, Khan MA, Ambrose M, Nikolayeva O, Xu-Welliver M, Kartalou M, Hussain SP, Roth RB, Zhou X, Mechanic LE, Zurer I, Rotter V, Samson LD, Harris CC. The adaptive imbalance in base excision-repair enzymes generates microsatellite instability in chronic inflammation. *J Clin Invest*. 2003;112:1887–94.
81. Lee YS, Lee HS, Park MK, Hwang ES, Park EM, Kasai H, Chung MH. Identification of 8-Hydroxyguanine Glycosylase Activity in Mammalian Tissues Using 8-Hydroxyguanine Specific Monoclonal Antibody. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;196:1545–51.
82. Tchou J, Kasai H, Shibutani S, Chung MH, Laval J, Grollman AP, Nishimura S. 8-oxoguanine (8-hydroxyguanine) DNA glycosylase and its substrate specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:4690–4.
83. Liao J, Seril DN, Lu GG, Zhang M, Toyokuni S, Yang AL, Yang G-Y. Increased susceptibility of chronic ulcerative colitis-induced carcinoma development in DNA repair enzyme Ogg1 deficient mice. *Mol Carcinog*. 2008;47:638–46.
84. Kubo N, Morita M, Nakashima Y, Kitao H, Egashira A, Saeki H, Oki E, Kakeji Y, Oda Y, Maehara Y. Oxidative DNA damage in human esophageal cancer: clinicopathological analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine and its repair enzyme. *Dis Esophagus*. 2014;27:285–93.
85. Sugimura H, Kohno T, Wakai K, Nagura K, Genka K, Igarashi H, Morris BJ, Baba S, Ohno Y, Gao C, Li Z, Wang J, Takezaki T, Tajima K, Varga T, Sawaguchi T, Lum JK, Martinson JJ, Tsugane S, Iwamasa T, Shinmura K, Yokota J. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:669–74.
86. Xing D-Y, Tan W, Song N, Lin D-X. Ser326Cys polymorphism in hOGG1 gene and risk of esophageal cancer in a Chinese population. *Int J Cancer*. 2001;95:140–3.
87. De Ruyck K, Szaumkessel M, De Rudder I, Dehoorne A, Vral A, Claes K, Velghe A, Van Meerbeek J, Thierens H. Polymorphisms in base-excision repair and

- nucleotide-excision repair genes in relation to lung cancer risk. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen.* 2007;631:101–10.
88. Hung RJ, Brennan P, Canzian F, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Foretova L, Janout V, Bencko V, Chabrier A, Borel S, Hall J, Boffetta P. Large-Scale Investigation of Base Excision Repair Genetic Polymorphisms and Lung Cancer Risk in a Multicenter Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2005;97:567–76.
89. Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y. Association of genetic polymorphisms in the base excision repair pathway with lung cancer risk: A meta-analysis. *Lung Cancer.* 2006;54:267–83.
90. Sørensen M, Raaschou-Nielsen O, Hansen RD, Tjønneland A, Overvad K, Vogel U. Interactions between the *OGG1* Ser326Cys polymorphism and intake of fruit and vegetables in relation to lung cancer. *Free Radic Res.* 2006;40:885–91.
91. Vogel U, Nexø BA, Wallin H, Overvad K, Tjønneland A, Raaschou-Nielsen O. No Association Between Base Excision Repair Gene Polymorphisms and Risk of Lung Cancer. *Biochem Genet.* 2004;42:453–60.
92. Matullo G, Dunning AM, Guarrera S, Baynes C, Polidoro S, Garte S, Autrup H, Malaveille C, Peluso M, Airoidi L, Veglia F, Gormally E, Hoek G, Krzyzanowski M, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Boeing H, Trichopoulou A, Palli D, Krogh V, Tumino R, Panico S, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E, Pera G, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Day NE, Key TJ, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, Vineis P. DNA repair polymorphisms and cancer risk in non-smokers in a cohort study. *Carcinogenesis.* 2006;27:997–1007.
93. Kim E-J, Jeong P, Quan C, Kim J, Bae S-C, Yoon SJ, Kang J-W, Lee S-C, Jun Wee J, Kim W-J. Genotypes of TNF- α , VEGF, hOGG1, GSTM1, and GSTT1: Useful determinants for clinical outcome of bladder cancer. *Urology.* 2005;65:70–5.
94. Tyrberg B, Anachkov KA, Dib SA, Wang-Rodriguez J, Yoon K-H, Levine F. Islet expression of the DNA repair enzyme 8-oxoguanosine DNA glycosylase (Ogg1) in human type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2002;2:2–12.

95. Kumagae Y, Hirahashi M, Takizawa K, Yamamoto H, Gushima M, Esaki M, Matsumoto T, Nakamura M, Kitazono T, Oda Y. Overexpression of MTH1 and OGG1 proteins in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Oncol Lett.* 2018;16:1765–76.

