JCEI /
Journal of Clinical and Experimental Investigations

2014; 5 (4): 572-576
doi: 10.5799/ahinjs.01.2014.04.0460

ÖZGÜN ARAŞTIRMA / ORIGINAL ARTICLE

Adiponektin ve adiponektin reseptör 1 gen polimorfizmleri ile kolorektal kanser arasındaki ilişki

Relationship between adiponectin and adiponectin receptor 1 gene polymorphisms with colorectal cancer

Badel Arslan Mamur[1], Etem Akbaş[1], Tahsin Çolak[2], Mehmet Özgür Türkmenoğlu[2], Hakan Seyit[2], Mehmet Ali Sungur[3]

ÖZET

Amaç: Adiponektin adipöz doku tarafından sentezlenen bir proteindir ve endojenik insülin duyarlayıcısıdır. Adiponektinin preneoplastik kolonik lezyonlarda hücre büyümesini aktive ederek, değiştirerek veya leptin ve Nükleer Faktör Kabba B (NFkB) yollarını da içeren birkaç farklı yolla kolorektal kanser (KRK) gelişimini etkilediği düşünülmektedir. Bu çalışmada T/G rs2241766ADIPOQ exon 2 (+45,codon 15) ve A/G rs2275738ADIPOR1 intron 1 (-106) polimorfizmleri ile kolorektal kansere yakalanma riski arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışma grubu, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde KRK tanısı almış 129 hasta ve 137 kontrol grubu olmak üzere 266 bireyden oluşturuldu. Her bir birey için PCR/RFLP yöntemleri kullanılarak genotipler belirlendi.

Bulgular: Adiponektin (ADIPOQ) geninin +45,codon 15 pozisyonundaki T/G değişimi ve Adiponektin Reseptör 1 (ADIPOR1) geninin intron 1 (-106) pozisyonundaki A/G değişimini içeren polimorfizmlerin kolorektal kansere yakalanma riskini etkilemediği saptanmıştır. KRK'ya yakalanma riskinin erkek bireylerde ve ileri yaş gruplarında arttığı tespit edilmiştir.

Sonuç: T/G rs2241766ADIPOQ ekzon 2 (+45,codon 15) ve A/G rs2275738ADIPOR1 intron 1 [-106] polimorfizmleri ile kolorektal kanser arasında ilişki olmadığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, ADIPOQ, adiponektin reseptör1, ADIPOR1, polimorfizm, kolorektal kanser

ABSTRACT

Objectives: Adiponectin is a protein synthesized from adipose tissue and it is also an endogeneous insulin sensitizer. Adiponectin seems to act in preneoplastic colonic lesions to regulate cell growth by activating, altering, or interacting with several pathways including the leptin and the NFkB pathways. This study aims to investigate the relationship of T/G rs2241766ADIPOQ exon 2 (+45,codon 15) and A/G rs2275738ADIPOR1 intron 1 (-106) polymorphisms with CRC risk.

Methods: The studying group consist of total 266 person which 129 of them are colorectal cancer cases who were diagnosed at the Mersin University Medical Faculty Hospital and 137 controls participating. Genotypes were determined using PCR/RFLP methods.

Results: It was found that there is no relationship between T/G rs2241766ADIPOQ exon 2 (+45, codon 15) and A/G rs2275738ADIPOR1 intron 1 (-106) polymorphisms and the risk of developing colorectal cancer. It was determined an increasing risk of colorectal cancer with male subjects and old age groups.

Conclusion: In conclusion, it was found that rs2241766 and rs2275738 polymorphisms may not be related to the progression of colorectal cancer. *J Clin Exp Invest 2014; 5 (4): 572-576*

Key words: Adiponectin, ADIPOQ, adiponectin receptor 1, ADIPOR1, polymorphism, colorectal cancer

GİRİŞ

Kolorektal Kanserler [KRK] dünyanın değişik toplumlarında farklı sıklıkta görülen onkolojik bir sorundur. İngiltere'de 2008 yılı kayıtlarına göre yeni tanıların %10.4'ünün kolorektal kanser olduğu ve kanser ölüm sıralamasında 2. sırayı aldığı, son 10 yılda ise Asya toplumlarında da insidansının arttığı ve tüm dünyada en yaygın malignansilerden olduğu bilinmektedir [1, 2]. KRK'nın gelişmesi ve ilerlemesi diğer kanserler gibi çoklu genetik değişimlerin bir sonucudur. KRK karsinogenezisinin anlaşılması için

[1] *Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Mersin, Türkiye*
[2] *Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Mersin, Türkiye*
[3] *Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD, Mersin, Türkiye*

Correspondence: Badel Arslan Mamur,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Mersin, Türkiye Email: ank.badel@hotmail.com

Received: 25.07.2014, Accepted: 091.10.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

tümör gelişimi esnasında oluşan moleküler değişikliklerin araştırılması gerekmektedir [3].

GBP28 ve Acrp30 olarak da bilinen adiponektin kromozom 3q27 bölgesinde lokalizedir, gen transkript-1 (OpM1) bölgesinden kodlanır, 15,8kb uzunluğundadır ve 82 SNP bulundurur [4-6]. Adiponektin moleküler ağırlığı 30 kDa olan her ne kadar kahverengi adipoz dokudaki T37i hücrelerinden salındığı bazı araştırmalarda rapor edilse de esas olarak beyaz adipositlerden salınan bir proteindir [7]. Adiponektin reseptörlerinin yapısı yakın bir zamanda ortaya çıkarılmıştır ve iki izoformu tanımlanmıştır [8]. AdipoR2 esas olarak karaciğerden salınırken AdipoR1 esas olarak çizgili kaslardan salınmaktadır. Adiponektin reseptörlerinden olan ADIPOR1 geni ise 1p36.13-q41 bölgesinde lokalizedir ve 8 exon içermektedir, yapılan araştırmalarda vücut kitle indeksi ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir [5].

Adiponektinin şimdiye kadar tanımlanmış en önemli fonksiyonları anti-aterogenik, antienflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı etkileridir [9-11]. Adiponektinin leptin, NFkB ve JNK sinyal yolaklarını da içeren birkaç farklı yol aracılığıyla kolon dokusunda tümör gelişimini uyardığı düşünülmektedir [1,11,12].

Obezite ile kolorektal kanser arasında bir ilişki olduğu bilinse de altında yatan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır. Adiponektinin antikanserojen aktivitesi vardır ve obez bireylerde adiponektin plazma konsantrasyonu belirgin şekilde azalır. Yapılan araştırmalarda Adipor1 ve Adipor2'nin adenokarsinomlarda normal dokulara kıyasla fazla miktarda eksprese edildiği, aynı zamanda bu hastalarda adiponektin serum seviyesinin de artış gösterdiği [13], ayrıca serum adiponektin seviyesinin ve adiponektin reseptörlerinin ekspresyon düzeylerinin kolorektal kanser gelişimi ve evresiyle ilişkili olabileceği de gösterilmiştir [1,11-15]. Bu nedenlerle adiponektin son zamanlarda obezite ile ilişkili kolorektal karsinogenezis gelişimi mekanizmasında rol alabileceği düşünülen popüler bir moleküldür.

Çalışmamızda ADIPOQ ekzon 2 (+45, kodon 15) ve ADIPOR1 intron 1 (-106) polimorfizmleri ile kolorektal kansere yakalanma riski arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Daha önce farklı toplumlarda araştırılmış olan bu ilişki toplumumuzda ilk defa çalışılmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışma grubu

Çalışmamızın deney grubu Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde 2010-2011 yıllarında kolorektal kanser tanısıyla tedaviye başlamış 129 birey (En küçük:25, en büyük:90, ortalama yaş:55,96±12,13)'den, kontrol grubu ise benzer yaş ve cinsiyet özellikleri göz önünde tutularak aile öyküsünde KRK'lı hasta bulunmayan 137 (En küçük: 30, en büyük:89, ortalama yaş:54,82±13,62) sağlıklı bireyden oluşturuldu. Çalışmada, hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylere bilgi verilerek çalışma öncesi yazılı ve sözlü onamları alındı.

Genotip analizi

Bireylerden alınan 4ml venöz kan %2'lik EDTA içeren deney tüplerine konuldu. DNA izolasyonu High Pure PCR Template Preparation Kit (Fermentas Life Sciences, USA) ile yapıldı. Polimorfizmler PCR/RFLP yöntemleri kullanılarak belirlendi. Toplam PCR reaksiyon karışımı; 14.3 µl bidistile su, 2.1 µl 10X PCR Buffer ($(NH4)_2SO_4MgCl_2$)) (Fermentas Life Sciences, USA), 2.1 µl 2 mM dNTPmix (Fermentas Life Sciences, USA), 0,3µl Primer (F/R) (Fermentas Life Sciences, USA), 1,25µl MgCl2 (Fermentas Life Sciences, USA), 1,25µl DMSO (Fermentas Life Sciences, USA), 0,4µl Taq DNA Polimeraz (Fermentas Life Sciences, USA), 3µl Kalıp DNA olmak üzere 25 µl olacak şekilde hazırlandı. PCR koşulları; ilk denatürasyon; 94°C'de 10dk, ikinci denatürasyon; 94°C'de 30sn, anneling; 58°C'de 45sn, uzama; 72°C'de 30sn, son uzama; 72°C'de 10dk ve 35 siklus olarak belirlendi. Primerler: T/G rs2241766 ADIPOQ ekzon 2 (+45, codon 15) polimorfizmi için; F: AGACTCTGCTGGATGGACGGAGTCC R:CCCCAAATCACTTCAGGTTGCTTATGG, RFLP için 30°C'de 14-18 saat Sma I kesim enzimi kullanıldı. A/G rs2275738 ADIPOR1 intron 1 [-106] polimorfizmi için ise; F:TTTGTGGGAAGACTCTGGCTGGT R:GGTAAAGGTTGACATT, ve 37oC'de 14-18 saat SmiMI kesim enzimi kullanılarak RFLP yapıldı.

ADIPOQ geni için PCR/RFLP: 466bp hizasında olan örnekler TT yabanıl genotipi; 466, 318 ve 148bp hizasında bant veren örnekler TG yabanıl/polimorfik genotipi; 318, 148bp hizasında bant veren örnekler ise GG polimorfik genotipi olarak değerlendirildi. ADIPOR1 geni için PCR/RFLP: 300bp hizasında olan örnekler GG yabanıl genotipi; 300, 175 ve 125bp hizasında olan örnekler GA yabanıl/polimorfik genotipi; 175, 125bp hizasında olan örnekler ise AA polimorfik genotipi olarak değerlendirildi.

Çalışma 07.09.2009 tarih ve 2009/01 sayılı kararla Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır.

İstatistik analiz

Kolorektal kanser hastaları ile Kontrol gruplarının polimorfik genotip oranları arasında 20 birimlik bir farklılığın (etki büyüklüğü 20) tespit edilebilmesi amacıyla %5 I. Tip hata ve %80 güç (II. Tip hata 0,20) koşulları altında gerekli minimum örneklem genişliği her grupta 100 birey olarak hesaplandı. Güç analizi MedCalc v.10.1.6 paket programı ile yapıldı.

Grup karşılaştırmalarında Independent Samples t test, kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare veya Likelihood ratio testi kullanılmıştır. Lojistik regresyon ile odds oranları hesaplanmıştır. İstatistik analizler SPSS v.11.5 paket programı ile yapılmıştır. İstatistik analizlerde p<0,05 ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

ADIPOQ ekzon 2 (+45, kodon 15) polimorfizmi TT, TG ve GG genotip oranları kontrol grubunda; %59,1, %37,2 ve %3,6, hasta grubunda; %52.7, %45,7 ve %1,6 olduğu belirlendi. İstatistiksel analizde, kolorektal kansere yakalanmada ADIPOQ ekzon 2 (+45, kodon 15) polimorfizminin risk faktörü olmadığı saptandı (p=0,246). T yabanıl/G polimorfik allel oranı kontrol grubunda; %77,7/%22,3, hasta grubunda; %75,6/ %24,4 olarak belirlendi ve kolorektal kansere yakalanmada polimorfik G allelinin risk faktörü olmadığı saptandı (p=0,557) (tablo-1).

Tablo 1. T/G rs2241766A-DIPOQ ekzon 2 (+45,codon 15) polimorfizmi genotip oranlarının kontrol ve hasta grubu arasındaki dağılımı

		Hasta (n=129)	Kontrol (n=137)	p	OR (%95 GA)	p
ADIPOQ	TT	68 (52,7)	81 (59,1)		---	---
	TG	59 (45,7)	51 (37,2)	0,246	1,378 (0,841 – 2,259)	0,204
	GG	2 (1,6)	5 (3,6)		0,477 (0,090 – 2,534)	0,384
	TT	68 (52,7)	81 (59,1)	0,292	---	---
	TG/GG	61 (47,3)	56 (40,9)		1,298 (0,799 – 2,108)	0,293

ADIPOR1 intron 1 (-106) polimorfizmi GG, GA, AA genotip oranları kontrol grubunda; %30,7, %62,0, %7,3, hasta grubunda; %21,7, %67,4, %10,9 olduğu belirlendi ve kolorektal kansere yakalanmada ADIPOR1 intron 1 (-106) polimorfizminin risk faktörü olmadığı saptandı (p=0,197). G yabanıl ve A polimorfik allel oranı kontrol grubunda; %61,7, %38,3, hasta grubunda; %55,4, %44,6 olduğu belirlendi. Kolorektal kansere yakalanmada polimorfik A allelinin risk faktörü olmadığı saptandı (p=0,144) (tablo-2).

Tablo 2. A/G rs2275738A-DIPOR1 intron 1 (-106) polimorfizmi genotip oranlarının kontrol ve hasta grubu arasındaki dağılımı

		Hasta (n=129)	Kontrol (n=137)	p	OR (%95 GA)	p
ADIPOR1	GG	28 (21,7)	42 (30,7)		---	---
	GA	87 (67,4)	85 (62,0)	0,197	1,535 (0,874 – 2,698)	0,136
	AA	14 (10,9)	10 (7,3)		2,1 (0,819 – 5,386)	0,123
	GG	28 (21,7)	42 (30,7)	0,098	---	---
	GA/AA	101 (78,3)	95 (69,3)		1,595 (0,916 – 2,776)	0,099

Ayrıca, kolorektal kanserli 129 hastadan 84 kişinin U(%65,1) erkek, 45 kişinin (%34,9) kadın olduğu ve erkek cinsiyette olmanın kolorektal kansere yakalanma riskini artırdığı saptandı (p=0,001). KRK'li hasta popülasyonundaki toplam 127 birey için yaş dağılımı incelendiğinde ise, %7'sinin 40 yaş altında, %26,4'ünün 40-49, %32,6'sının 50-59, %18,6'sının 60-69 yaş aralığında, %15,5'inin ise 70 yaş ve üzerinde olduğu, ileri yaşın kolorektal kansere yakalanmada risk faktörü olduğu saptandı (p< 0,05).

TARTIŞMA

Adiponektin obezite ilişkili kolorektal kanser gelişiminde anahtar rolü olduğu düşünülen ve son yıllarda üzerinde sıkça çalışılan popüler bir proteindir. Adiponektinin epitel doku hücrelerinde tümör gelişi-

mini leptin, NFkB ve JNK sinyal yolaklarını da içeren birkaç farklı yol aracılığıyla uyardığı ve bu yolla kolon dokusunda kansere yol açtığı düşünülmektedir [1,11,12]. Bu bilgilerden yola çıkılarak bu çalışmada Adiponektin ve Adiponektin Reseptör 1 gen polimorfizmleri ile kolorektal kansere yakalanma riski arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışma sonunda her iki polimorfizme ait allel ve genotipi taşımanın kolorektal kansere yakalanma riskini etkilemediği saptandı. Literatür bulguları incelendiğinde; Virginia G. ve arkadaşları Amerikan toplumunda Aşkenazi Yahudileri ve Chicago popülasyonunda yaptıkları çalışmada her iki populasyon için T/G rs2241766ADIPOQ ekzon 2 (+45, kodon 15) polimorfizmine ait allel ve genotip oranlarının kolorektal kansere yakalanma riskini etkilemediğini saptamışlardır [16]. Yeqiong ve arkadaşları toplam 5318 hasta, 6118 kontrolde rs2241766 polimorfizminin çalışıldığı 15 araştırmanın meta-analizini yapmışlar ve bu polimorfizmin kolorektal kanser riskini azalttığını belirlemişlerdir [11]. Chuncui ve arkadaşları (5 makale, 1401 hasta, 1691 kontrol) yaptıkları meta-analiz sonuçlarına göre Asya etnik kökenli bireylerde rs2241766 polimorfizmi ile kolorektal kanser riski arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır [17]. Hu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ADIPOQ rs2241766 TG+GG genotipinin kolorektal kansere yakalanma riskini artırdığını bulmuşlardır [2]. Başka bir çalışmada, Peng ve arkadaşları (7 makale, 2414 hasta, 2796 kontrol) yaptıkları meta- analiz çalışmasında rs2241766 ile KRK riski arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır [18]. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgumuz Virginia G. ve arkadaşlarının rs2241766 polimorfizmine ait bulgularıyla ve Peng ve arkadaşlarının meta-analiz sonuçlarıyla örtüşmektedir [16,18].

Kolorektal kansere yakalanmada etkili risk faktörlerinden ileri yaş [Özellikle 50-59 yaş grubunda] ve erkek cinsiyette olmanın KRK'ya yakalanma riskini artırdığı saptandı. Virginia ve arkadaşları Amerikan toplumu için ileri yaş ve erkek cinsiyette olmanın KRK'ya yakalanma riskini artırdığını belirlemişlerdir [16]. Wei ve arkadaşları ABD-Boston popülasyonunda ileri yaşın KRK'ya yakalanma riskini artırdığını bulmuşlardır [20]. Yanmaz İstanbul örnekleminde KRK'ya yakalanma oranının ileri yaşta olanlarda ve erkek cinsiyette daha yüksek olduğunu bulmuştur [21]. İleri yaşın ve erkek cinsiyette olmanın KRK'ya yakalanma açısından önemli bir risk faktörü olduğu şeklindeki bulgumuz söz konusu çalışma sonuçlarıyla birbirini desteklemektedir.

Çalışmamızda ADIPOQ exon 2 (+45, kodon 15) ve ADIPOR1 intron 1 (-106) polimorfizmleri allel ve genotiplerinin kolorektal kansere yakalanma riskini etkilemediği, erkek cinsiyet ve ileri yaş'ın ise kolorektal kansere yakalanma riskini artırdığı saptanmıştır. Adiponektin ve kolorektal kanser arasındaki genom bağlantı çalışmaları ülkemizde ve farklı toplumlarda daha geniş populasyonlarda tekrarlanmalı ve bu konudaki çelişkili bulgular netleştirilmelidir. Adiponektin obezite ilişkili kolorektal kanser gelişiminde önemli bir protein gibi görünmektedir. Eğer bu bağlantı daha fazla çalışma ile doğrulanırsa kolorektal kanser için belirlenen gen polimorfizmleri erken tarama testlerine dahil edilebilir ve kolorektal kanser nedenli ölüm oranı büyük ölçüde azaltılabilir.

Bilgi ve Teşekkür

Bu çalışma BAP-SBE TBG [BA] 2009-9 YL nolu projesi kapsamında Mersin Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, et al. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. Int J Cancer 2010;127:2758–2767.
2. Xiaoqin Hu, Ping Yuan, Jin Yan, et al. Gene Polymorphisms of ADIPOQ +45T.G, UCP2 -866G.A, and FABP2 Ala54Thr on the risk of colorectal cancer: A matched case-control study. Plos One 2013;8:e67275.
3. Cooper H S. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2004:1543-1595.
4. Olavi U, Eric R, Peter J, et al. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort. Metabolism 2003;52:881-884.
5. Virginia G, Kaklamani K B, Wisinski M S. Variants of the adiponectin [ADIPOQ] and adiponectin receptor 1 [ADIPOR1] genes and colorectal cancer risk. JAMA 2008;300:1523–1531.
6. Özyurtlu F, Yıldız Ö, Ayhan E, et al. Relationship among Gensini score and levels of glucose and adiponectin in patients with stable angina pectoris. J Clin Exp Invest 2012;3:229-234.
7. Viengchareun S, Zennaro M, Pascual L, Lombes M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. FEBS Lett 2002;532:345-350.
8. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003; 423: 762-769.
9. Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. Med Sci Monit 2003;9:55-61.
10. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. Med Clin [Barc] 2005;124:388-395.

11. Yeqiong Xu, Bangshun He, Yuqin Pan, et al. The roles of ADIPOQ genetic variations in cancer risk: evidence from published studies. Mol Biol Rep 2013;40:1135-1144.
12. Carvajal-Carmona LG, Spain S, Kerr D, et al. Common variation at the adiponectin locus is not associated with colorectal cancer risk in the UK. Human Mol Gen 2009;18:1889-1892.
13. Ming-Wei Chen, Shuai Ye, Li-Li Zhao, et al. Association of plasma total and high molecular-weight adiponectin with risk of colorectal cancer: An observational study in Chinese male. Med Oncol 2012; 29:3129–3135.
14. Gialamas SP, Petridou ET, Tseleni-Balafouta S, et al. Serum adiponectin levels and tissue expression of adiponectin receptors are associated with risk, stage, and grade of colorectal cancer. Metab Clin Exp 2011;60:1530-1538.
15. Vetvik KK, Sonerud T, Lindeberg M, et al. Globular adiponectin and its downstream target genes are upregulated locally in human colorectal tumors: ex vivo and in vitro studies. Metab Clin Exp 2014;63:672-81.
16. Virginia G, Kaklamani K B, Wisinski M S. Variants of the adiponectin [ADIPOQ] and adiponectin receptor 1 [ADIPOR1] genes and colorectal cancer risk. JAMA 2008; 300 : 1523–1531.
17. Chuncui Ye, Jun Wang, Shiyun Tan, et al. Meta-Analysis of Adiponectin polymorphisms and colorectal cancer risk. Int J Med Sci 2013;10:1113-1120.
18. Peng Li, Hongyi Liu, Chen Li, et al. An updated meta-analysis of the association between ADIPOQ rs2241766 polymorphism and colorectal cancer. Tumor Biol 2014;35: 2491-2496.
19. Partida-Pérez M, de la Luz Ayala-Madrigal M, Peregrina-Sandoval J, et al. Association of LEP and ADIPOQ common variants with colorectal cancer in Mexican patients. Cancer Biomark 2010;7:117-121.
20. Wei EK, Colditz GA, Giovannucci EL, et al. Cumulative risk of colon cancer up to age 70 years by risk factor status using data from the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 2009; 170:863-872.
21. Yanmaz M T. Kolorektal kanserde epidermal büyüme faktörü reseptörü ve nükleer faktör kappa b ekspresyonunun prognoza etkisi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, 2006.