ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

E-SELEKTİN VE İNTERLÖKİN-18 GENLERİ İLE TAM VE RAFINE BUĞDAYIN MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilal Fadil Zakariya AL-AZZAWI

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Bilal Fadil Zakariya AL-AZZAWI tarafından hazırlanan **"E-selektin ve interlökin-18 genleri ile tam ve rafine buğdayın meme kanseri risk faktörü olarak değerlendirilmesi"** adlı tez çalışması 23/01/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK

Eş Danışman : Prof. Dr. Asmaa Mohamed Salih ALMOHAIDI

Jüri Üyeleri :

Başkan	**:** Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK Moleküler Biyoloji Çankırı Karatekin Üniversitesi	İmza…….
Üye	**:** Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL Biyoloji Anabilim Dalı Çankırı Karatekin Üniversitesi	İmza…….
Üye	**:** Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin SAYGIN Biyoloji Anabilim Dalı Ondokuz Mayıs Üniversitesi	İmza…….
Üye	**:** Dr. Öğr. Üyesi Aysel SARI Biyokimya Fırat Üniversitesi	İmza…….
Üye	**:** Dr. Öğr. Üyesi İlker ŞİMŞEK Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Çankırı Karatekin Üniversitesi	İmza…….

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**E-selektin ve interlökin-18 genleri ile tam ve rafine buğdayın meme kanseri risk faktörü olarak değerlendirilmesi**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (23/01/2023).

Bilal Fadil Zakariya AL-AZZAWI

ÖZET

Doktora Tezi

E-SELEKTİN VE İNTERLÖKİN-18 GENLERİ İLE TAM VE RAFINE BUĞDAYIN MEME KANSERİ RİSK FAKTÖRÜ OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Bilal Fadil Zakariya AL-AZZAWI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK
Eş-Danışman: Prof. Dr. Asmaa Mohamed Salih ALMOHAIDI

Bu çalışma, kanserin ilerlemesinde bir risk faktörü olarak gıdanın rolünü daha iyi anlamak için tam buğday/kepek ve rafine Buğdayın SELE ve IL-18 genindeki SNP'ler arasındaki ilişki üzerindeki etkisini değerlendirdi; bu çalışmada meme kanseri riskinin azalması tam tahıl/kepek tüketimi ile bir olasılık oranıyla ilişkilendirilmiştir (OR=0,24 ve %95CI=0,10 - 0,56). Buğday/kepeğin meme kanserine karşı güvenilir bir koruyucu etkisi olduğu görülüyor. Aynı zamanda, beyaz un alımı, yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (OR=2,63 ve GA %95=1,07-6,48). Çünkü Tam Buğday, meme kanserine karşı koruyucu bir rolü olabilecek lif, oligosakkaritler ve dirençli nişasta, basit karbonhidratlar açısından zengindir. Sonuçlar ayrıca meme kanseri hastalarında kontrollere kıyasla gen ifadesinde önemli bir etki ile kat artış olduğunu ortaya koydu. Bu çalışmanın bulguları, meme kanseri risk tahmininde SELE ve IL-18 gen polimorfizmlerinin önemini doğrulamaktadır. bu çalışma, mutant alelleri olan dişilerin meme kanserine karşı artan bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Ve vahşi Alel meme kanserine karşı koruyucu bir alel olabilir. Bazı SNP türleri, Iraklı kadınlar arasında yaygın bir genetik tip olarak kabul edilebilir, ancak bunlar kontrol grubunda mevcuttu ve toplumda akraba çiftleşmesi yoluyla bulaştıkları için hastalıklara neden olmadı.

2023, 90 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Buğday, Tam tahıl, Lif bitkiler, Meme kanseri, SNP ler

ABSTRACT

PhD Thesis

EVALUATION OF SELE AND IL-18 GENES AND WHOLE AND REFINED WHEAT AS A BREAST CANCER RISK FACTOR

Bilal Fadil Zakariya AL-AZZAWI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Prof. Dr. Seçil AKILLI ŞİMŞEK
Co Advisor: Prof. Dr. Asmaa Mohamed Salih ALMOHAIDI

This study evaluated the impact of whole wheat/bran and refined Wheat on the association between SNPs in the SELE and IL-18 gene to better understand the roles of food as a risk factor in cancer progression; in this study, lowered breast cancer risk has been associated with whole grain/bran consumption with an odds ratio (OR=0.24 and 95% CI=0.10 - 0.56). Wheat/bran appears to have a reliable protective impact against breast cancer. At the same time, intake of white bread has been associated with a high risk of breast cancer (OR=2.63 and CI 95%=1.07-6.48). Because whole Wheat is rich in sources of fiber, oligosaccharides, and resistant starch, simple carbohydrates which may have a protective role against breast cancer. Additionally, the findings demonstrated a substantial difference between controls and breast cancer patients in terms of a fold increment in gene expression. This study's findings confirm the importance of SELE and IL-18 genes polymorphisms in breast cancer risk prediction. the present study suggests females with mutant alleles had an increased susceptibility to breast cancer. And wild Allele may be a protective allele against breast cancer. Some forms of SNPs can be considered a common genetic type among Iraqi women, although they were present in the control group and did not cause diseases, as they were transmitted through consanguineous mating in the community.

2023, 90 pages

Keywords: Wheat, Whole grain, Plant fibers, Breast cancer, SNPs

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanlar Prof. Dr. Seçil AKILLI & Prof. Dr. Asmaa Mohamed Salih ALMOHAIDI Araştırmayı tamamlamama yardım ettikleri ve yönlendirmeleri için kendilerine teşekkür ederim..

Bilal Fadil Zakariya AL-AZZAWI

Çankırı, Ocak 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **4**
2.1 Meme Kanseri **4**
2.2 Irak' da Meme Kanserinin Geçmişden Bugüne Durumu **5**
2.3 Kanserde Kalıtsallık **6**
2.4 Meme Kanseri Risk Faktörleri **8**
2.4.1 Speküle risk faktörleri (kontrol edilebilir) **8**
2.4.2 Belirlenmiş risk faktörleri (değiştirilemeyen) **17**
2.5 İmmünogenetik Belirteçler **19**
2.5.1 E-selektin **20**
2.5.2 İnterlökin-18 geni **23**
3. MATERYAL VE METOT **27**
3.1 Çalışma ve Zamanlama **27**
3.2 Materyal Sentezinde Kullanılan Kimyasallar **27**
3.2.1 Ekipman **27**
3.2.2 Kimyasal materyal kitler **28**
3.3 Metotların Karşılaştırılması ve Seçimi **29**
3.3.1 Kan örneklerinin toplanması **29**
3.3.2 DNA/ ekstraksiyon **29**
3.3.3 Toplam mRNA messenger ekstraksiyonu **29**
3.3.4 Sentezi mRNA / cDNA **30**
3.3.5 Agaroz jel elektroforez hazırlama **30**

3.4 Primerler **30**
3.5 E-Selektin Polimorfizm Analizi **31**
3.6 İnterlökin-18 Polimeraz Zincir Reaksiyonu / SSP-PCR **32**
3.7 PCR Ürün Analizi **34**
3.8 PCR-Ürün Sıralaması **34**
3.9 RT-PCR Testi **34**
3.10 Gen Ekspresyonunun Hesaplanması **35**
3.11 İstatistiksel Analiz **36**
4. BULGULAR VE TARTIŞMA **37**
4.1 Klinik Risk Faktörleri **37**
4.1.1 Değiştirilebilir risk faktörleri **37**
4.1.2 Değiştirilemez Risk Faktörleri **37**
4.1.3 Buğday tüketimi ve meme kanseri riski **37**
4.1.4 Beyaz ekmeğin SELE gen polimorfizmi ile ilişkisi **40**
4.2 IL-18 Geninin Genotipi **43**
4.2.1 IL-18 -607C/A (rs1946518) SSP-PCR **43**
4.2.2 IL-18 -137G/C (rs187238) SSP-PCR **45**
4.3 E-Selektin Analizinin Polimorfizmleri **47**
4.3.1 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5367 T>C **48**
4.3.2 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5368 C>T **49**
4.3.3 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5361 T>G **49**
4.3.4 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5362 T>C **50**
4.4 IL-18 Gen Ekspresyonu Kantifikasyonu **54**
4.5 SELE Gen Ekspresyonu Kantifikasyonu **55**
4.6 Tartışma **57**
4.6.1 Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri **57**
4.6.2 Buğday tüketimi ve risk faktörü **57**
4.6.3 IL-18'de alel sıklığı ve polimorfizm **60**
4.6.4 E-selektin alel ve genotiplerin frekansı **62**

4.6.5 Gen ekspresyon rolleri 64
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 67
KAYNAKLAR 68
EKLER 84
ÖZGEÇMİŞ 90

SİMGELER DİZİNİ

G	Gram
Kg	Kilogram
X^2	Ki-Kare Testi
Mg	Miligram
Ml	Mililitre
Ng	Nanogram
Nm	Nanometre
Mg	Mikrogram
Ml	Mikrolitre
UV	Ultraviyole
San	Saniya

KISALTMALAR DİZİNİ

A	Adenin
C	Sitozin
G	Guanin
T	Timin
BC	Meme kanseri
BÇ	Baz çifti
DNA	Deoksiribonükleik asit
VKİ	Vücut kitle indeksi
SNPs	Tek nükleotid polimorfizmleri
OR	Olasılık orantı
SELE	E-selektin
FFQ	Gıda frekansı anketi
SSP	Diziye özgü amplifikasyon
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
IL-18	İnterlökin-18
H-W	Hardy-weinberg dengesi
SPSS	Sosyal bilimler istatistik paketi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Meme kanserinin histolojik tabakalaşması (Kharman Biz 2016) 5
Şekil 2.2 Yılda kadınlarda en yaygın on kanser (2018) (MOHI 2020) 6
Şekil 2.3 İkiz çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanarak farklı bölgelerdeki kanserlerin kalıtılabilirliği (Mucci *et al.* 2016) 8
Şekil 2.4 Buğday tanesinin histolojik tasviri (Perdon and Holopainen-Mantila 2020)...10
Şekil 2.5 Buğday proteinlerinin sınıflandırılması (Chinuki and Morita 2012) 11
Şekil 2.6 Buğday tanelerinden elde edilen fitokimyasalların meme kanserine karşı moleküler hedefli mekanizmalarına genel bakış (Xie *et al.* 2019) 15
Şekil 2.7 Bağışıklık polimorfizmi bireyler arası farklılıklar (Rezaei 2015) 19
Şekil 2.8 E-selektin mekanizması enflamasyon sırasında (Silva *et al.* 2018) 21
Şekil 4.1 E-selektin geni (970bç) için PCR ürünleri ile 2 saat boyunca 70V'ta %2 agaroz jel üzerinde meme kanseri DNA örnekleri, DNA merdiveni=100bç bu kuyuda (M) gösterilmiştir 41
Şekil 4.2 NCBI lokasyonunun referans dizilimi ile hizalandığında SELE geninin dizisi: meme kanseri hastalarında ve sağlıklı kontrolde AA'dan GG ve AG'ye ikame nükleotid gösterdi 42
Şekil 4.3 NCBI lokasyonunun referans dizilimi ile hizalandığında SELE geninin dizisi: meme kanseri hastalarında ve sağlıklı kontrolde CC'den TT'ye ve CT'ye ikame nükleotid gösterdi 42
Şekil 4.4 Interleukin-18 – 607 (rs1946518) (C/A) gen polimorfizminin PCR-SSP ürün analizini gösteren agaroz jel elektroforezi görüntüsü.M: işaretçisi (1200-100 bç) olduğunda, 196bç ürün boyutunda C veya A alelinin varlığı gözlem-lendi. (CC) vahşi tip homozigot sadece C allelinde, (AA) mutant tip homozigot sadece A allelinde, (C/A) heterozigot hem C hem de A allelinde, dahili kontrol 301 bç'de gösterilmiştir. ürün boyutu 44
Şekil 4.5 Interleukin-18-137(rs187238) (G/C) gen polimorfizminin PCR-SSP ürün analizini gösteren agaroz jel elektroforezi görüntüsü. Burada M: işaretleyici (1200-100bç), 261bç ürün boyutunda G veya C alelinin varlığı gözlendi. (GG) vahşi tip homozigot sadece G allelinde, (CC) mutant tip homozigot sadece C allelinde, (G/C) heterozigot ise hem G hem de C allelinde gösterildi. 446bç ürün boyutunda dahili kontrol 46
Şekil 4.6 SELE geni için PCR ürünleri (400 bç) ve 2 saat boyunca 70 V'ta %2 agaroz jel üzerinde (195 bç), DNA merdiveni 100bç bu kuyuda (M) gösterilmektedir..47
Şekil 4.7 Meme kanseri hastalarında SELE gen dizinin ve sağlıklı kontrolün NCBI'deki referans dizilerle karşılaştırılması 51
Şekil 4.8 qPCR örnekleri kullanılarak amplifiye edilen IL-18 geni. Ct değerleri 18 ila 31 arasında değişiyordu ve Erime sıcaklığı 25°C ila 55°C arasında değişiyordu, Fotoğraf doğrudan qPCR makinesinden elde edildi 54
Şekil 4.9 Kontrol ve çalışma grupları arasında konsantrasyon RNA karşılaştırması 55

Şekil 4.10 qPCR örnekleri kullanılarak amplifiye edilen SELE geni. Ct değerleri 18 ila 31 arasında değişiyordu ve Erime sıcaklığı 25°C ila 55°C arasında değişiyordu, Fotoğraf doğrudan qPCR makinesinden elde edildi 56
Şekil 4.11 Kontrol ve çalışma grupları arasında konsantrasyon RNA karşılaştırması ... 56
Şekil 4.12 Buğday tüketiminin meme kanseri hastalarında SELE geninin mutant genotipleri üzerindeki etkileri 60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Buğday tanelerinin (ve/veya bileşenlerinin) meme kanseri üzerindeki sağlık yararlarının özeti 14
Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan araç ve gereçler 28
Çizelge 3.2 Çalışma boyunca kullanılan genel reaktifler ve kimyasallar 28
Çizelge 3.3 Bu çalışmada kullanılan E-selectin geni için dizi primerleri 32
Çizelge 3.4 Bu çalışmada kullanılan IL-18 geni için dizi primerleri 33
Çizelge 3.5 Bu çalışmada E-selektin ve Interleukin-18 gen ekspresyonu için tasarlanan ve kullanılan primerler 34
Çizelge 3.6 Kantitatif PCR için termal döngü koşulları 34
Çizelge 4.1 Hastalar ve kontrol için değiştirilebilir risk faktörlerine ilişkin frekans ve yüzdeler 37
Çizelge 4.2 Hastalar ve kontrol için değiştirilemeyen risk faktörlerine ilişkin frekans ve yüzdeler 38
Çizelge 4.3 Çalışma gruplarında buğday türü tüketici ile meme kanseri sıklığı arasındaki ilişki 40
Çizelge 4.4 Buğday / SELE polimorfizmleri ile meme kanseri arasındaki ilişkinin analizi 43
Çizelge 4.5 Hardy-weinberg dengesi IL-18 rs1946518'de beklenen genotip frekansları 44
Çizelge 4.6 Genotip dağılımı ve allel frekansı rs1946518 (-607C/A) meme kanseri hastaları ve risk tahmini ile kontroller 45
Çizelge 4.7 Hardy-weinberg dengesi ıl-18 rs187238'de beklenen genotip frekansları ... 46
Çizelge 4.8 Genotip dağılımı ve alel frekansı rs187238 (-137G/C) meme kanseri hastaları ve risk tahmini ile kontroller 47
Çizelge 4.9 SELE polimorfizmlerinin NCBI montaj verileri üzerindeki konumu ve alel bilgileri 52
Çizelge 4.10 Hardy-weinberg dengesi SELE geninde beklenen genotip frekansları 53
Çizelge 4.11 Meme kanseri hastaları ve kontrolde SELE genindeki çeşitli SNP genotiplerinin ve alel sıklığının dağılımı 55
Çizelge 4.12 Çalışma grupları arasında SELE gen ekspresyonunun değerlendirilmesi ..57

1. GİRİŞ

Kanser, kontrolsüz hücre çoğalması ile tanımlanan ve başlangıç konumundan göç ederek ciddi sorunlara neden olan ve daha sonra lenfatik sistem veya dolaşım yoluyla uzak bölgelere yayılan ciddi bir küresel halk sağlığı sorunudur (NCI 2017). Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen hastalıktır ve 2020'de dünya çapında 2.3 milyondan fazla ek vaka beklenmektedir (genel olarak en yaygın kanserdir). Bu, kanser vakalarının yaklaşık %11.7'sini ve kadınlarda tüm kanserlerin yüzde 24.5'ini oluşturmaktadır (Sung *et al.* 2021). Meme kanseri şu anda kadınlarda tüm kanserlerin dörtte birini oluşturmaktadır. 2008'den bu yana, küresel meme kanseri insidansı %20'den fazla artmıştır veölüm oranı %14 artmışıtır (BCRF 2020). Genel meme kanseri insidansı artmış olsa da, tarama ile erken teşhis ve tedavi meme kanseri mortalitesini en aza indirmeye yardımcı olmuştur (Berry *et al.* 2005). Sonuç olarak, erken teşhis ve sürveyans için iyi malign göstergeler gereklidir. Son araştırmalar kanser evriminde immünoloji ve inflamasyonun rollerine odaklanmıştır (Liu *et al.* 2018). Meme kanseri evrimi, onkojen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu gibi birçok genetik değişikliği içeren çok aşamalı bir süreçtir (Hanahan and Weinberg 2011).

Ek olarak, hem kalıtsal hem de çevresel değişkenler meme kanseri riskini etkiler. Meme kanseri için alkol alımı, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, yüksek yağlı diyetler, oral kontraseptifler ve hormon tedavisi kullanımı dahil olmak üzere bazı etiyolojik faktörler tanımlanmıştır (Umar *et al.* 2012). Yukarıda belirtilen çevresel değişkenlere ek olarak, genetik varyantlar meme kanserine yakalanma şansını önemli ölçüde etkilemektedir (Dong *et al.* 2008a). Bununla birlikte, kalıtsal risk faktörlerinden etkilenmiş gibi görünen bir popülasyon arasındaki önemli varyans çevresel etkiler tarafından modüle edilebilir (Hollestelle *et al.* 2010). Ayrıca, yeni bir çalışma, birkaç immün düzenleyici gendeki varyasyonların, meme kanseri duyarlılığındaki bireyler arası heterojenliği suçlayabileceğini göstermektedir.

İnflamasyon, Anjiyogenez ve tromboz ile ilişkili değişkenler de çeşitli kanser riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Kanıtlar, IL18 gibi proinflamatuar sitokinlerin, inflamasyon

ve kanser arasında bir ilişki olduğunu gösteren kanser oluşumuyla bağlantılı olduğunu göstermektedir (Yang *et al.* 2013). IL18, immün yanıt modülasyonunda çok önemli bir rol oynayan çok işlevli bir sitokindir (Gracie *et al.* 2003). Meme kanseri hastalarında selektinler ve spesifik interlökinler esastır ve Anjiyogenez uzak metastazlar ve malign tümörler oluşturmak için önemlidir (Carmeliet 2003). Vasküler endotel hücreleri, hücreleri yakın temasta tutan yapışkan nitelikleri nedeniyle bu sürecin erken evrelerinde kritik öneme sahiptir (Endemann and Schiffrin 2004).

Enflamasyon, anjiyogenez ve trombozla ilgili değişkenler de çeşitli kanser risklerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Kanıtlar, IL18 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin kanser oluşumuyla bağlantılı olduğunu ve inflamasyon ile kanser arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Yang *et al.* 2013). IL18, immün yanıt modülasyonunda çok önemli bir rol oynayan çok işlevli bir sitokindir (Gracie *et al.* 2003). Meme kanseri hastalarında selektinler ve spesifik interlökinler gereklidir ve anjiyogenez uzak metastazlar ve malign tümörler oluşturmak için önemlidir (Carmeliet 2003). Vasküler endotel hücreleri, hücreleri yakın temas halinde tutan yapışkan nitelikleri nedeniyle bu sürecin erken evrelerinde kritik öneme sahiptir (Endemann and Schiffrin 2004).

Bahsedilen tüm durumlar değerlenirildiğinde ortaya çeşitli sorular çıkmaktadır. Buna göre ;Tam buğday / kepek ve rafine yeni tanı almış meme kanseri hastalarını ve kontrol gruplarını etkilemektemidir? E-Selektin ve İnterlökin 18'in genetik varyasyonu, genetik-çevresel etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmakta ve meme kanseri hastalığının teşhisi, tedavisi ve önlenmesi için uygun yöntemlerin geliştirilmesine yardımcı olabilmetemidir?Yüksek sitokinler, özellikle İnterlökin-18 ve ayrıca inflamatuar bir belirteç olan E-selektin, meme kanseri hastalığının teşhisinde yardımcı olabilirmi? Bu sorulara cevap aramak için bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışma, kepekli/kepekli ve rafine edilmiş ürünlerin kadınlarda meme kanseri riski üzerindeki etkisini değerlendirmekte ve bu tezin odağını oluşturmaktadır. Çalışmada planlanan, SELE genindeki SNP'ler ile farklı buğday türlerinin tüketimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmenin yanı sıra, gıdaların kanser ilerlemesinde bir risk faktörü olarak

rollerini daha iyi ortaya çıkarmak, Bu çalışma, IL-18 genindeki genetik varyantlar ile Irak popülasyonundaki meme kanseri riski arasındaki olası bağlantıları araştırmak, Meme kanseri gelişiminde interlökin-18 ve E-Selektinin gen ekspresyonundaki değişimini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Bu doğrultuda çalışma, meme kanseri teşhisi konmuş, Iraklı kadınlarla gerçekleştirilmiştir. Meme kanserli hastalarla kontrol grubu sağlıklı bireylerde tam buğday ve rafine buğday tüketimini karşılaştırarak, kanser hastalarında ve sağlıklı gruplarda risk faktörleri bazı klinik belirtiler ile değerlendirilmiştir. Meme kanseri hastaları ve kontrol grupları arasındaki gen ekspresyonu farklılıklarıincelenerek, Meme kanseri gelişiminde E-Selectin ve Interleukin-18 polimorfizmlerinin rolü değerlendirilmiştir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

"Kanser" terimi, vücut hücrelerini değiştiren ve kontrolsüz bir şekilde çoğaltan bir grup hastalığı ifade eder. Çoğu zaman bu kanser hücreleri sonunda bir kitle halinde birleşir veya yumru, adını vücudun kaynaklandığı bölgeden alan malign olarak bilinir. Uzun vadeli projeksiyonlar, yaklaşık (27 milyon) yeni kanser hastasının teşhis edilmesi ve 17 milyon kanser hastasının ölmesiyle dünya nüfusunun 2030 yılına kadar 7,5 milyara yükseleceğini gösteriyor (WHO 2020).

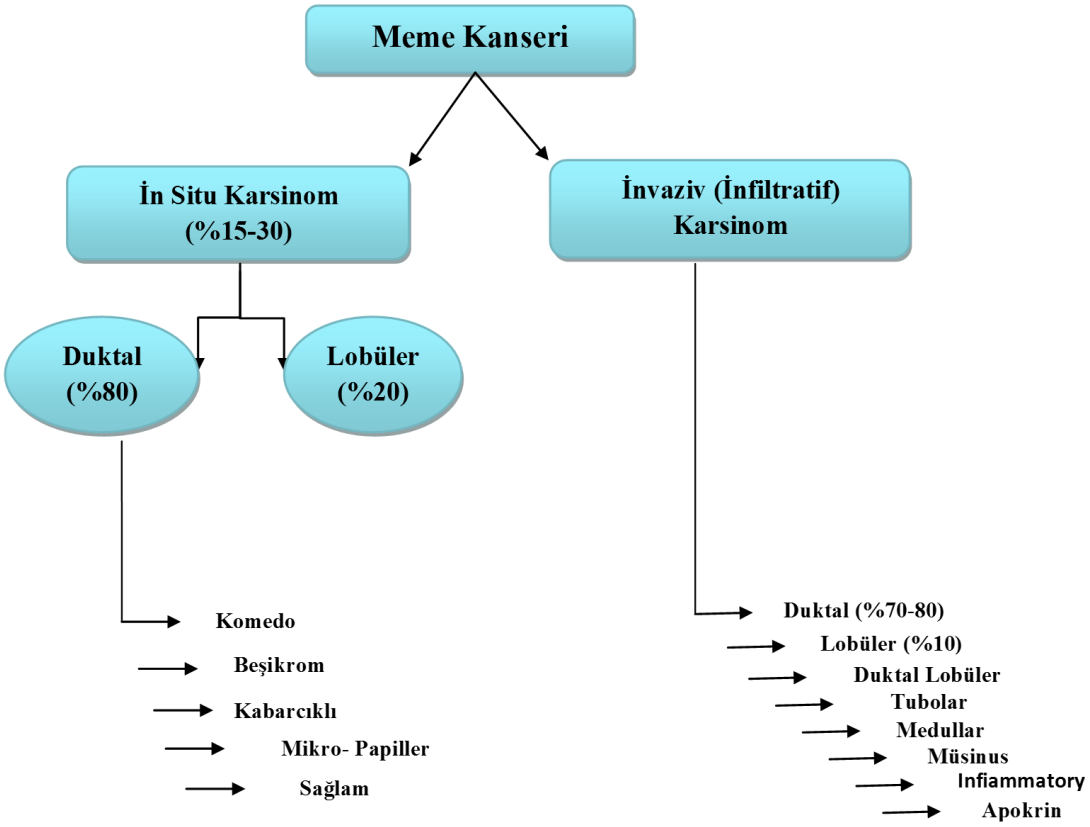
2.1 Meme Kanseri

Meme kanseri genellikle semptomlar ortaya çıkmadan önce veya bir kadın bir yumru hissettiğinde muayene ile tespit edilir (Henry *et al.* 2020). Meme kanseri belirtileri arasında bir düğüm, meme formundaki bir fark, cildin çukurlaşması, meme ucundan akan sıvı veya kırmızı pullu bir cilt yaması bulunur (BCRF 2020). Bazı kanserler, in situ duktal kanser gibi preinvaziv lezyonlardan kaynaklanır (WHO 2020).

- Meme kanseri iki tipten biri olarak karakterize edilir:

(1) İnvaziv değildir (karsinoma-situ).
(2) İnvaziv kanser.

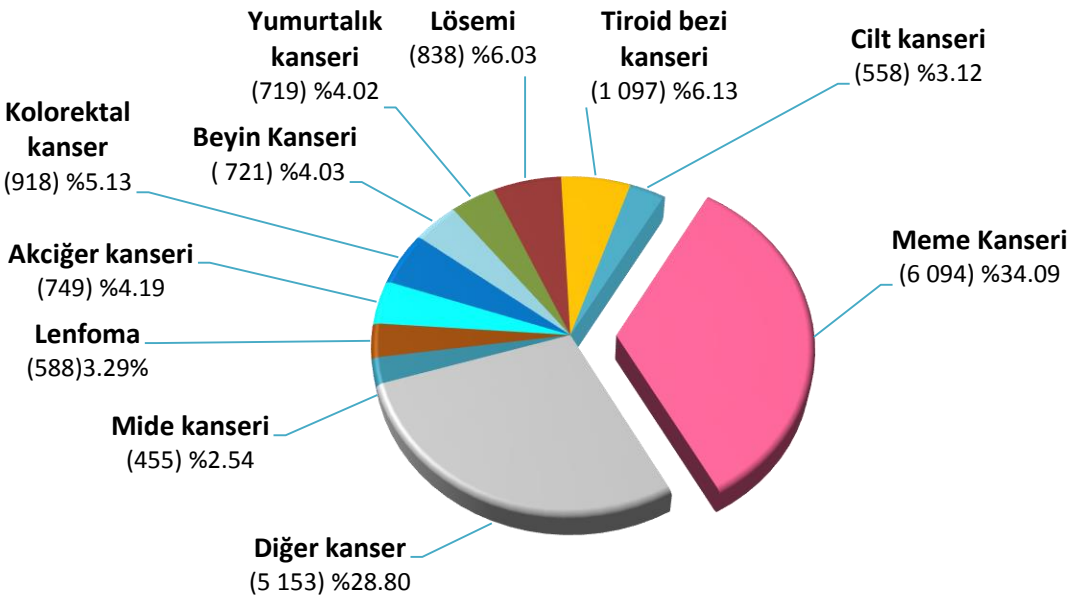
İnvaziv karsinomlar, bağ dokularını saran ve uzak organlara metastaz yapan tümörlerdir. Kanallardan kaynaklanan meme kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi duktal karsinomlar olarak öğrenilirken, lobülleri oluşturanlar lobüler karsinomlar olarak bilinir (Malhotra *et al.* 2010). Ek olarak, 18'den fazla farklı meme kanseri alt tipi vardır. Şekilde gösterildiği gibi, daha az yaygın olan diğer histolojik tipler, Şekil 2.1'de gösterildiği gibi enflamatuar, tübüler karsinomlar, apokrin, medüller ve müsinözdür.



Şekil 2.1 Meme kanserinin histolojik tabakalaşması (Kharman Biz 2016)

2.2 Irak' da Meme Kanserinin Geçmişden Bugüne Durumu

Meme kanseri, 1986'dan beri Irak nüfusu arasında en yaygın kanser haline geldi. En son Irak kanser kayıt defterine göre, 2018'de (112 erkek ve 6094 kadın) toplam (6.206) yeni meme kanseri vakası belgelendi, yani yüzde (%01.8 erkek ve %98,2 kadın) (Sağlık Bakanlığı - Irak 2022). Bu, yeni teşhis edilen tüm tümörlerin (%34.06) temsil eder. Kadınlarda (45 ila 49 yaş) meme kanseri insidansı yüksekken, hastalığın en yüksek insidansı kadınlarda (50 ila 54 yaş) belgelenmiştir (Alwan 2016). Şekil 2.2'de gösterildiği gibi, kadınlarda en sık görülen ilk on kanser arasındadır. Global Cancer Observatory tarafından da belirtilen GLOBOCAN, 185 ülkede 36 tür için kanser insidansı ve mortalitesinin 2020 yılı projeksiyonlarını içeren bir veri tabanıdır. 2020'de dünya çapında her yaştan kadın için tahmini yeni meme kanseri vakası sayısı 2.261.419 milyondur (Bray *et al.* 2020).



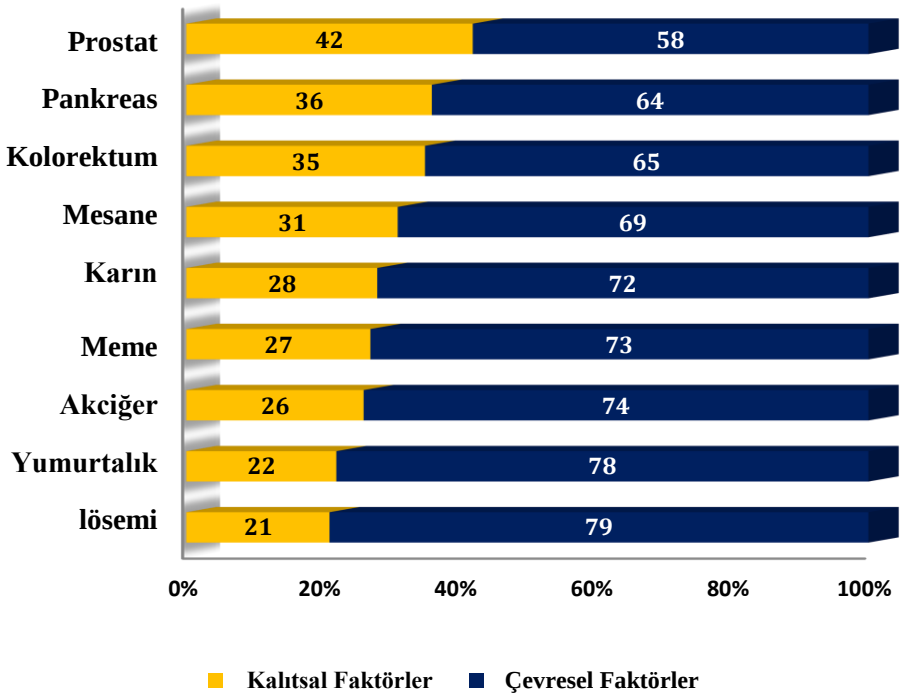
Şekil 2.2 Yılda kadınlarda en yaygın on kanser (2018) (MOHI 2020)

2.3 Kanserde Kalıtsallık

Kanserlerin önemli bir kısmı kalıtsaldır (yani, germline Deoksiribonükleik Asit-DNA içindeki mutasyonlar yoluyla ebeveynlerinden çocuklara geçer). Bilim adamları yaklaşık iki yüzyıl boyunca en azından bazı meme kanserlerinin kalıtsal olduğunu biliyorlardı. Paul Broca, karısının ailesini 1866'da kalıtsal meme kanseri olan ilk kişi olarak tanımladı (Broca 1866), ve kalıtsal meme kanseri o zamandan beri kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Araştırmacılar birkaç on yıldır ailesel ve genetik meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelemektedirler. Ashley'nin 1969 tarihli "iki vuruşlu" kanser duyarlılığı modeline göre, hastalığı olan akrabaları olanlar gibi belirli bir gen veya mutasyon için pozitif test yapan kişilerin kansere yakalanma olasılığı daha yüksektir, çünkü zaten bir "isabet" yaşamışlardır. Sonuç olarak, hasta olmak için ortalama insandan daha az ek "isabet" gerektirirler. 2000 yılında İsveç, Finlandiya ve Danimarka ikizleri üzerine yapılan bir çalışmada, meme kanserinin kalıtılabilirliğinin yüzde 27 olduğu (yani kalıtsal değişkenlerin neden olduğu popülasyondaki hastalık riskindeki varyasyon yüzdesi) keşfedilmiştir (Lichtenstein *et al.* 2000).

2016 yılında, 2000 çalışmasını takip eden İskandinav İkiz Kanser Çalışması, Danimarka, Norveç, Finlandiya ve İsveç'ten ikizleri ortalama 32 yıl boyunca incelemiş ve genetik faktörlerin meme kanseri riskindeki varyasyonun %31'inden sorumlu olabileceğini bulmuştur (Mucci *et al.* 2016). Möller vd. (2016) bunun özellikle premenopozal kadınlarda doğru olduğu bulunmuştur (Şekil 2.3). Genetiğin meme kanseri vakalarının %27' sinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, tüm meme kanseri vakalarının yüzde 5 ila 10' unda önemli bir kalıtsal bileşen tanımlanmıştır (Apostolou and Fostira 2013). Vakaların sadece yüzde 4 ila 5'i, yüksek penetrasyona sahip otozomal dominant kalıtsal genlerdeki mutasyonlara bağlanabilir (Group 2000).

En azından kalıtsal meme kanserinin genetik temellerini bulmaya ve hedeflemeye çalışmak için ahlaki bir zorunluluk vardır. Tüm bu nedenlerden dolayı, ilgili meme kanseri duyarlılık genlerini, özellikle de predispozan mutasyonları tanımlamak, kanser bakımı için oldukça önemlidir. Genomik teknolojilerdeki gelişmeler (örneğin, yeni nesil dizileme NGS), gen keşfi, kanser taraması ve tedavi hedeflemenin tamamlayıcı süreçleri için anahtardır, fonksiyonel analiz ise aday duyarlılık genlerinin hem önermesine hem de doğrulanmasına yardımcı olur; dolayısıyla bu metodolojilerin tümü aynı zamanda kalıtsal meme kanseri genetiği ve epidemiyolojisi bağlamında da tartışılmayı hak ediyor, çünkü esas olarak maliyetleri düştükçe kullanımlarının önemli ölçüde artması bekleniyor (Pal and Vadaparampil 2012).



Şekil 2.3 İkiz çalışmalardan elde edilen bilgilere dayanarak farklı bölgelerdeki kanserlerin kalıtılabilirliği (Mucci *et al.* 2016)

2.4 Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri hem kalıtsal (genetik) hem de genetik olmayan (çevresel) risk faktörleri ile komplike bir hastalıktır. Bireyin yaşı veya ırkı gibi bazı risk değişkenleri değiştirilemez. Diğerleri sigara, obezite, alkol tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, menopoz sonrası hormon replasman tedavisi, iyonlaştırıcı radyasyon ve beslenme gibi kansere neden olan çevresel faktörlerle bağlantılıdır. Bazı risk faktörleri diğerlerinden daha büyük bir etkiye sahiptir (ACS 2019).

2.4.1 Speküle risk faktörleri (kontrol edilebilir)

A. Yaşam tarzı

Obezite, aşırı alkol kullanımı, fiziksel hareketsizlik, sigara ve yıkıcı bir beslenme düzeni dahil olmak üzere çeşitli yaşam tarzı değişkenleri meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir (Clinton *et al.* 2020). Bu nedenle, mevcut araştırmalar sağlıklı yaşam tarzı önlemlerinin

meme kanseri vakalarının %50'sine kadarını önleyebileceğini göstermektedir (Harvie *et al.* 2015); son zamanlarda yapılan birçok çalışma, yaşam tarzı faktörlerinin meme kanseri riski ile ilişkisini incelemek için çeşitli yaşam tarzı endeksleri kullanmıştır. Genellikle sağlıklı bir yaşam tarzına öncülük eden insanlar için riskteki azalmayı destekleyecek kanıtlar sundular (Thomson *et al.* 2014).

B. Yıkıcı beslenme düzeni

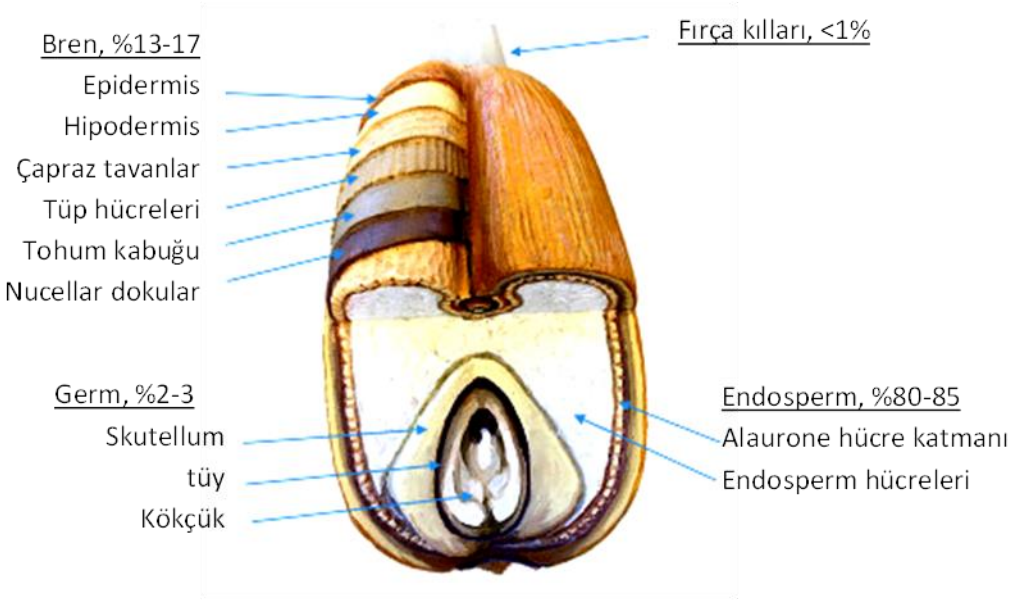
1. Tam buğday ve meme kanseri riski

Buğday, çiçek bitkilerinin genel ve yaygın bir grubu olan, genellikle gerçek otlar olarak bilinen Poaceae familyasının bir üyesidir. Buğdayın Orta Doğu'da ortaya çıktığı söylenmekte, insanlar 9000 yıl kadar erken bir tarihte doğu Irak'ta ilkel buğday yetiştirilmekte, daha sonra Mısır, Çin, Hindistan ve muhtemelen İngiltere'de de yetiştirlmektedir. Buğdayın tarihi önemi, 5000 yılı aşkın bir süredir buğday ekiminin eski Çin hesapları ve İncil'de sözü de dahil olmak üzere çeşitli şekillerde gösterilmiştir. Sokrates, "Buğdayın zorluklarından tamamen habersiz olan hiç kimse devlet adamı olarak nitelendirilemez" demişti Başkan Hoover, "Savaşta ilk sözü ateşli silahlar söyler; son sözü sürekli olarak yemek söyler" (Breiteneder and Ebner 2000). Buğday, farklı mahsullerden daha geniş bir alana ekilir ve şu anda dünyanın her yerinde yetiştirilmektedir. Buğday, fermantasyon sırasında karbondioksit içeren küçük glüten veziküllerinin oluşumundan dolayı hamuru yükseltmek için kullanılan glüten proteinini içerir. Buğday çeşitli yemeklerde bulunur. Buğday, kurabiyeler, kekler, ekmek parçaları, erişteler, pankekler, spagetti, dondurma ve birçok sabahlık tahıl gevreklerinde bulunur ve ayrıca çorba ve sos gibi birçok öğünde kıvam arttırıcı olarak kullanılır (Ahmedna *et al.* 1999).

2. Buğday tanesinin yapısı

Bir buğday tanesi 5 ila 8 mm uzunluğa ve 2,5 ila 4,5 mm genişliğe sahiptir. İçindekiler ile ilgili olarak, buğday çekirdeği veya tohumu esas olarak kepek, tohum ve endospermi

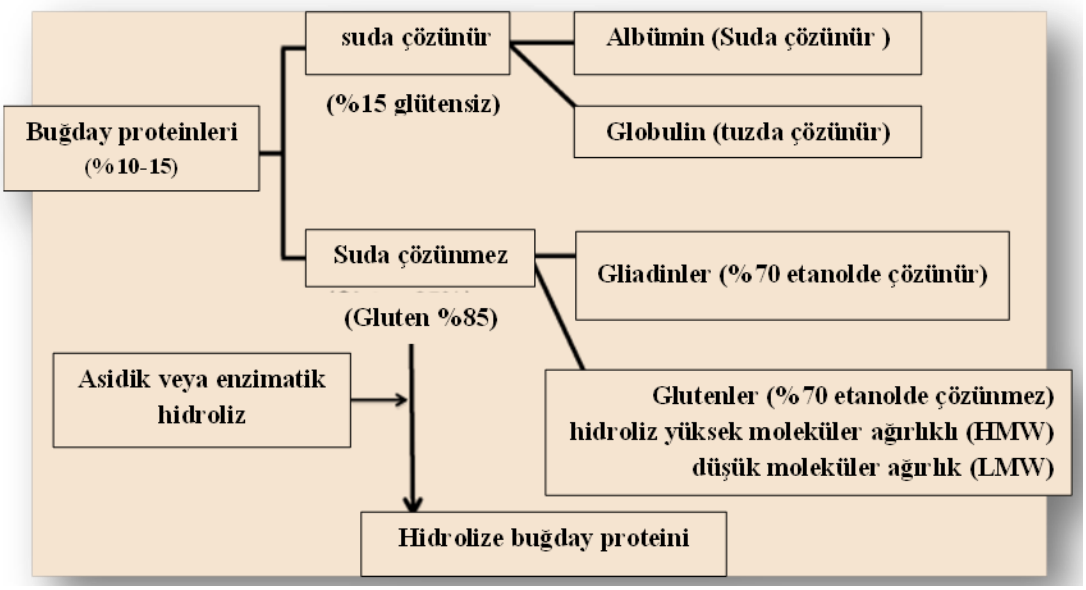
içerir (Şekil 2.1). Buğday kepeği, tohum kabuğuna yapışan en dıştaki sert kaplama olan perikarptan oluşur. Alöron tabakası, bir nükleer doku kaplamasının altında bulunur (Şekil 2.4). Germ, kepek ve endosperm, öğütme sırasında çeşitli ürünler için ayrılabilir ve kullanılabilir. Tam buğday unu tüm katmanlardan besin maddeleri içerir (Pomeranz 1988), buğday endospermi, kepek ve rüşeymin kimyasal yapısını gösterir ve buğday endosperminin diğer bölümlere göre daha fazla nişasta içerdiğini ortaya çıkarır. Sonuç olarak endosperm, un üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Elliason and Larsson 1993).



Şekil 2.4 Buğday tanesinin histolojik tasviri (Perdon and Holopainen-Mantila 2020)

3. Buğday proteinlerinin sınıflandırılması

Buğday proteinleri, seyreltik tuz çözeltileri (globulinler), su (albüminler), seyreltik alkali veya asit (glütenler) ve sulu alkol (gliadinler) içeren çeşitli çözücülerdeki çözünürlüklerine göre dört fraksiyon halinde sınıflandırılır. Globulinler ve albüminler öncelikle metabolik aktiviteye sahip yapısal proteinlerdir. Buğday tanesinin birincil depolama proteinleri, toplu olarak prolaminler veya glüten olarak bilinen suda / tuzda çözünmeyen glutenler ve gliadinlerdir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Buğday proteinlerinin sınıflandırılması (Chinuki and Morita 2012)

A. Albüminler ve globulinler

Buğday albümin proteinleri suda çözünür ve tam buğday proteinlerinin (%10), tuzda çözünür globulin ise sadece (%5) 'ini oluşturur. Diğer buğday proteinlerine kıyasla, globulin ve albümin proteinleri sitoplazmik proteinler olarak sınıflandırılır, çünkü yüksek konsantrasyonda amino asitler, özellikle lisin içerirler. Bunlara metabolik enzimler, protein hidrolize edici enzimler, enzim inhibitörleri, amilaz / tripsin ve fitohemaglutinin dahildir.

B. Gliadinler ve gluteninler

Prolaminlerin birbirleriyle, kepekli ve homolog çavdar proteinleriyle birçok yapısal ve sekans benzerliği vardır. Sulu alkolde ne kadar kolay çözündüklerine bağlı olarak, iki gruba ayrılırlar: çözünür gliadinler ve çözünmeyen glütenler. Ana mimarilerine dayanarak, gliadinler (α / β-, γ- ve ω-tiplerine) ayrılan monomerik proteinlerdir. Birincil yapılarına dayanarak, glutenin alt birimleri yüksek moleküler ağırlık (HMW) veya düşük moleküler ağırlık (LMW) olarak kategorize edilir (Wieser 2007).

C. Diğer buğday proteinleri

Glikoproteinler, oligosakkarit zincirlerine (glikanlar) sahip proteinlerdir, sıklıkla esansiyel, integral membran proteinleridir. Moleküler ağırlıkları 10 ila 70 kDa arasında değişen suda çözünür glikoproteinler, sınıf 1 alerjen olarak keşfedilmiştir (duyarlılık prosedürü gastrointestinal lotta gerçekleşir) (Breiteneder and Ebner 2000).

Buğday proteini hidrolizatları, proteoliz yoluyla tam buğdaydan yayılan peptittir. Bu hidrolizatlar, buğday proteinlerinin şimdiye kadar bilinmeyen alerjenlerini üretme potansiyeline sahiptir. Bu hidrolize buğday proteini, gıda ve kozmetik bileşen olarak kullanılır.

4. Buğday taneleri ve meme kanseri

Tam buğday tüketimi meme kanseri gelişimini önlemeye yardımcı olur (Jacobs Jr *et al.* 1995), ve tam buğday tüketiminin meme kanseri üzerindeki etkisi için mekanizmalar önerilmiştir. Tam tahıllı diyet lifi ve lignanlar meme kanserinin önlenmesinde rol oynayabilir (Adlercreutz 2010). Diyet lifi östrojen metabolizmasını ve bağırsakta yeniden emilimini bozabilir (Arts *et al.* 1992); öte yandan, bitki lignanları (memeli mikroflorası) tarafından her ikisi de fitoöstrojenik özelliklere sahip olan ve östrojen bağlanmasını ve sinyalini etkileyebilen enterodiol ve enterolaktona dönüştürülebilir (Warner and Gustafsson 2014).

5. Buğday tanesinin meme kanseri riskine etki mekanizmaları

Diyet kuralları, kanseri önlemek için kepekli tahıllar önermektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, kepekli tahılların mide ve kolon kanserleri de dahil olmak üzere gastrointestinal kanserler ve meme ve prostat kanseri gibi hormona bağlı maligniteler gibi kansere karşı koruduğunu göstermektedir. Tam tahılların kanserden korunması için dört varsayılan yol tartışılmıştır. İlk olarak, tam buğday, kanserlere karşı koruduğu bilinen diyet lifi oligosakkaritleri ve dirençli nişasta, fermente edilebilir

karbonhidratlarda yüksektir. Kolondaki karbonhidrat fermantasyonu kısa zincirli yağ asitleri üretir, bağırsak pH'ını düşürür ve kolonositler için bir enerji kaynağı görevi görür. İkincisi, kepekli tahıllar fenolik bileşikler ve eser mineraller de dahil olmak üzere yüksek oranda antioksidanlardır ve antioksidasyon kanser korumasına bağlanmıştır (Hatcher and Kruger 1997). Üçüncüsü, tam tahıllar, kanserin önlenmesi üzerinde hormonal etkileri olan fitoöstrojenlerde yüksektir. Fitoöstrojenlerin, prostat ve meme kanseri de dahil olmak üzere hormona bağlı malignitelerin önlenmesinde özellikle önemli olduğu düşünülmektedir. Son olarak, kepekli tahıllar, daha düşük kolon ve meme kanseri riskine bağlı glisemik yanıtı hafifletir (Slavin 2000).

6. Bireysel buğday tanelerinin potansiyel rolü

Buğday, tüm dünyada önemli bir enerji ve besin kaynağıdır. Tahıllar yüksek konsantrasyonda karbonhidrat, vitamin, mineral ve protein içerir. Tam buğday tüketiminin kanser, obezite ve diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir (Zhang *et al.* 2018). Son birkaç on yılda, artan araştırmalar, tam tahıllı ürünlerden oluşan yüksek bir diyetin kanser riskini azalttığını göstermiştir (Makarem *et al.* 2018). Tam tahılların bu sağlık avantajları, birçok tahıl türünde bulunan fitokimyasalların bolluğuyla bağlantılı olabilir (Okarter and Liu 2010). Diğer çalışmalar da tam tahılların ve tahıllardaki anti-inflamatuar, anti-kanser ve antioksidanlar dahil olmak üzere biyoaktif fitokimyasalların sağlığa faydalarını göstermiştir (Abdal Dayem *et al.* 2016).

7. Buğday tanesi fitokimyasallarının ve anti-meme kanseri tedavi ajanlarının sinerjik etkileri

Bazı buğday taneleri ürünleri ve buna bağlı fitokimyasallar, kanser hücrelerini hassaslaştırarak veya yan etkileri azaltarak kemoterapi ile gösterilen sinerjik faydalar içerir. Buğday çimi suyunun, etkinliğini düşürmeden kombine kemoterapi doksorubisin, 5-floroürasil ve siklofosfamid alan meme kanseri olan hastalarda daha düşük toksisite seviyelerine ve azaltılmış kemoterapi dozaj etkisine sahip olduğu keşfedildi (Bar-Sela *et al.* 2007). MGN-3 / Biobran'ın ayrıca meme kanseri hücrelerini HCC70 ve MCF-7'yi

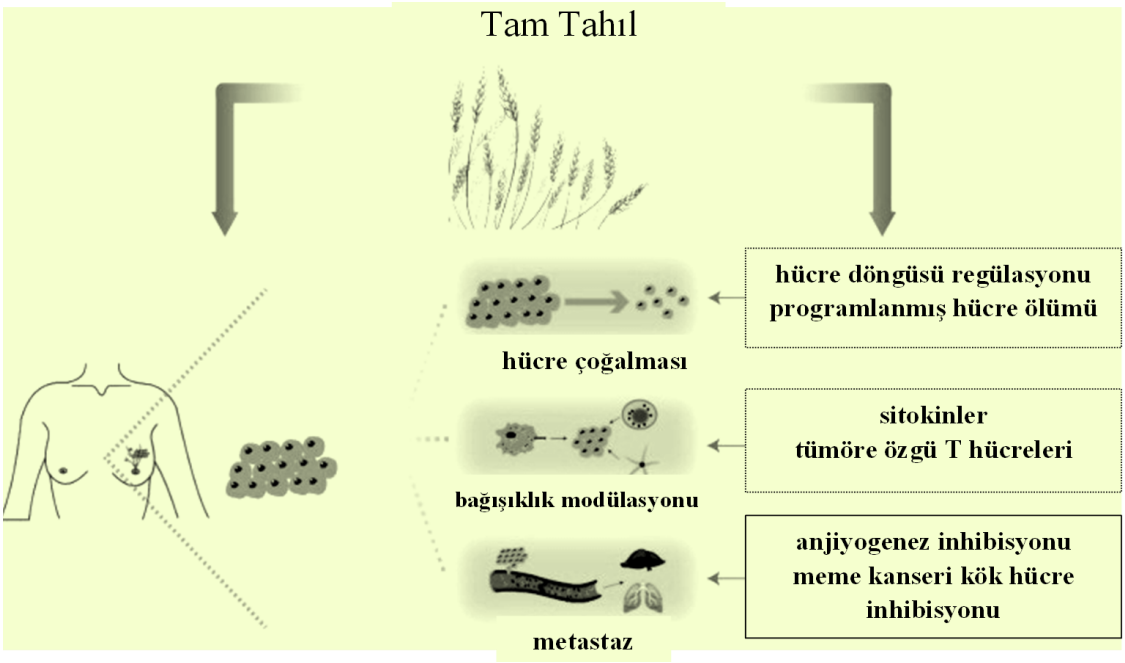
kanser hücreleri içindeki ilaç proliferasyonunu artırarak daunorubisine daha duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir (Gollapudi and Ghoneum 2008).

8. Buğday tanesi fitokimyasalları ve anti-meme kanseri özelliği

Birçok deneysel deney, tam buğdayın biyoaktif bileşenlerinin proliferasyonu baskılayarak, bağışıklık sistemini düzenleyerek ve meme tümör hücresi metastazını önleyerek anti-meme kanseri etkisine sahip olduğunu göstermiştir (Li *et al.* 2017). En yaygın kepekli tahıllardan bazılarını inceleyeceğiz ve meme kanserinin önlenmesine katılımlarını (Çizelge 2.1) ve tam tahıl kaynaklı fitokimyasalların hedeflediği birincil meme kanseri moleküler süreçlerini inceleyeceğiz (Şekil 2.6).

Çizelge 2.1 Buğday tanelerinin (ve/veya bileşenlerinin) meme kanseri üzerindeki sağlık yararlarının özeti (Shan *et al.* 2013, Cho *et al.* 2016)

Bitki	**İçindekiler**	**Meme Kanseri Tip**	**Meme Kanseri Önleyici Özellik**
Buğday	Triticuside A -kepeği	İnsan meme kanseri MCF-7 ve MDA-MB-231	Azalmış Mcl-1 ve Bcl-2 ekspresyonu ve artmış kaspaz-3, -7, -9 ve PARP bölünmesi ile mitokondriyal apoptoz yolunun ve Akt / mTOR sinyal yolunun aktivasyonu. Akt fosforilasyonu ve etkileri, mTOR ve P70 S6 kinaz da azaltılmıştır
Buğday	Buğday çimlenmiş un	İnsan meme kanseri MCF-7, ER-pozitif ve TNBC MDA-MB-231	Apoptozun yukarı regülasyonu



Şekil 2.6 Buğday tanelerinden elde edilen fitokimyasalların meme kanserine karşı moleküler hedefli mekanizmalarına genel bakış (Xie *et al.* 2019)

C. Obezite

Obezite, çeşitli meme kanseri türlerinde risk ve prognostik bir faktördür. Obez insanlar daha büyük malignantlara ve lenf düğümlerine sahiptir (Picon-Ruiz *et al.* 2016). Bazı çalışmalar obezitenin östrojen, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü dolaşımdaki plazma seviyelerini arttırdığını ve bunların hepsinin malign gelişmeyi desteklediğini bulmuştur (Simone *et al.* 2016).

D. Emzirme

Değiştirilebilir bir risk faktörü olduğu için meme kanserini önlemek için emzirme çok önemlidir. Emzirme, meme kanseri riskini azaltır ve anne için yumurtalık ve endometrial kanser riskinin azalması gibi ek sağlık yararları sağlar (Cramer 2012). 32 çalışmanın 2013 yılında değerlendirilmesi, daha önce emzirmiş kadınların meme kanserine yakalanma riskinin hiç emzirmemiş kadınlara göre %14 daha düşük olduğunu göstermiştir. Emzirmenin doğum sayısından bağımsız olarak koruyucu etkisi vardı ve

(12) ay veya daha uzun süre emzirilen kadınlarda koruma anlamlı olarak daha yüksekti (Anothaisintawee *et al.* 2013).

E. Alkol

Araştırmaya göre, alkol tüketmek meme kanseri gelişme şansını artırabilir. Alkol ve meme kanseri arasındaki bağlantının olası bir nedeni, alkol alımının, içen kadınların vücudundaki yayılan östrojen miktarını artırabilmesidir (McPherson *et al.* 2000).

F. Sigara İçmek

Daha önce meme kanseri ile ilgili sigarayla ilgili net kanıtlar sağlamak zor olmuştur. Bununla birlikte, yeni araştırmalar sigara içmenin ve ikinci el dumana maruz kalmanın meme kanseri insidansını artırabileceğini ve sağkalım sonuçlarını bozabileceğini göstermektedir (Izano *et al.* 2015).

G. Çocuk Sahibi Olmamak

30 Ülkedeki 47 epidemiyolojik çalışmadan yaklaşık 50.000 meme kanseri vakasını bir araya getiren önemli bir 2002 araştırmasına göre, paröz kadınlarda meme kanseri için göreceli risk, bir kadının emzirdiği her 12 ayda bir yüzde 4,3 ve her bağımsız doğum için %7 oranında azaltılmıştır (Anstey *et al.* 2017).

H. Radyasyon

Araştırmaya göre, 25 yaşından önce en az 50 Gy göğüs radyasyonu uygulanan kadınların 55 yaşına kadar %29 oranında artan meme kanseri riski olduğu tahmin edilmektedir. Radyasyona bağlı meme kanserinin göreceli riski, maruz kalma yaşı ile ters ilişkili görünmektedir. Genç nesil maruz kalma ile bu daha yüksek riskin, ergenlik döneminde hızlı hücre çoğalması yaşayan daha olgunlaşmamış meme dokusuna bağlı olduğu varsayılmaktadır (Dores *et al.* 2010).

İ. Vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeks, kanser için önemli bir risk faktörüdür, çünkü hastalıkla ilişkisi yaşa göre değişir. Daha fazla BMI, menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskinin artmasıyla bağlantılıdır, ancak premenopozal kadınlarda, genç kadınlarda veya genç kızlarda değil (Shawon *et al.* 2017). Daha yüksek bir bmı'nin daha düşük bir riskle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar çeşitli ırksal ve etnik popülasyonlarda çoğaltılmıştır. Teorik olarak değişken olduğu için BMI önemli bir risk faktörüdür (Bandera *et al.* 2015).

J. Karın merkezi

Bel çevresi genellikle viseral yağları hesaplamak için kullanılır. Yağ dokusu, meme kanseri vakalarında özellikle endişe vericidir çünkü hastalığın gelişimini hızlandırabilecek enflamatuar sinyaller üretir. Bu araştırma, abdominal vücut çevresini kullanarak obeziteyi değerlendirmektedir, çünkü Postmenopozal kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı genç kadınlardan önemli ölçüde daha yüksektir (Khan *et al.* 2013).

2.4.2 Belirlenmiş risk faktörleri (değiştirilemeyen)

1. Yaş

Yaş tartışmasız meme kanseri için bir risk faktörüdür. Bir kadın büyüdükçe meme kanseri gelişme olasılığı o kadar artar, menopoza kadar her on yılda bir risk iki katına çıkar ve bu sırada risk artmaya devam eder (McPherson *et al.* 2000). Öte yandan, bazı meme kanserleri diğer tümörlerden daha erken ortaya çıkma eğilimindedir. 45 Yaşın altındaki kadınlar, her sekiz invaziv meme kanseri vakasından birini oluşturmaktadır, ancak invaziv meme kanseri, 3 vakanın yaklaşık 2'sinde 55 yaşın üzerindeki kadınları etkilemektedir (ACS 2019).

2. Genetik

Yaklaşık 30 genin meme kanseri riski ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. 17q21'de BRCA1 ve 13q12'de BRCA2, aile meme kanseri vakalarının yaklaşık %15'ini oluşturan iki otozomal baskın gendir (Van der Kolk *et al.* 2010). Brca'ya ek olarak diğer genler meme kanserine bağlı olabilir. Örneğin meme kanseri geni 1'in yakınında NBR2'NİN varlığı ortaya çıkarıldı ve meme kanserindeki rolüyle ilgili araştırmalar devam ediyor (Auriol *et al.* 2005). Ek olarak, östrojen üretimi, metabolizması ve sinyal iletimi ile ilişkili genlerdeki genetik çeşitlilik, östrojenin östrojen reseptörlerine (ER'LER) bağlanarak meme dokusunun gelişimini, farklılaşmasını ve biyolojik süreçlerini düzenlemesinde rol oynayabilir (Tsezou *et al.* 2008).

3. Aile öyküsü

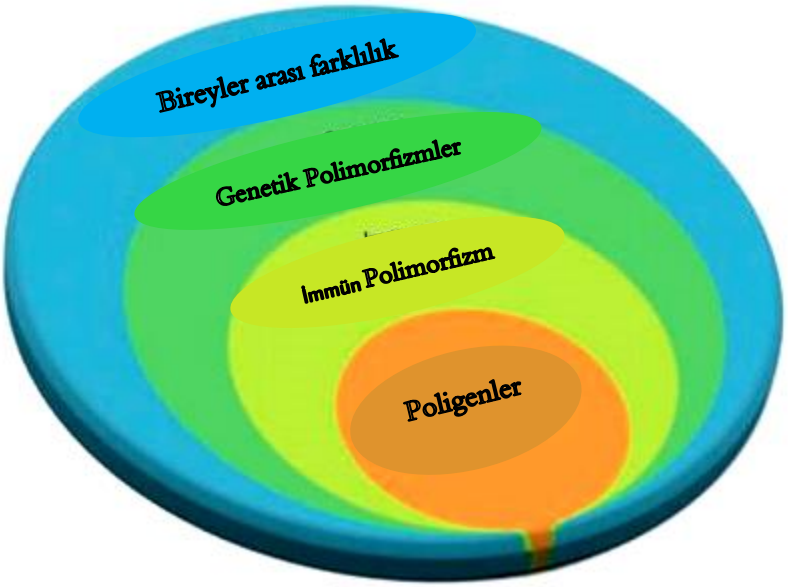
Ebeveynler, çocuklar veya kardeşler gibi iki birinci derece akraba etkilendiğinde, güçlü bir aile öyküsü olarak kabul edilir. Bu her zaman bireyin kalıtsal meme kanseri olduğu anlamına gelmese de, güçlü aile öyküsü daha büyük meme kanseri riski ile bağlantılıdır (ailesel fakat kalıtsal olmayan meme kanseri olması mümkündür). Birinci derece ailede meme kanseri öyküsü varsa, risk genellikle iki katına çıkar (Brewer *et al.* 2017); etkilenen akrabaların sayısı ne kadar fazla olursa, göreceli risk o kadar artar (%28) (Engel and Fischer 2015).

4. Adet dönemleri

Genç yaşta (12 yıl) önce adet görmeye başladıkları için daha fazla adet döngüsü olan ve daha sonra (55 yıl) sonra menopoza giren kadınların meme kanseri riski daha yüksektir; Daha yüksek risk, östrojene ömür boyu daha uzun süre maruz kalmaya bağlanabilir ve progesteron hormonları (ACS 2019). Meme kanserleri tipik olarak bir kişinin hayatının erken döneminde (erken başlangıçlı, menopoz öncesi) mi yoksa yaşamın geç dönemlerinde (geç başlangıçlı, menopoz sonrası) mi (geç başlangıçlı, menopoz sonrası) göründüklerine göre sınıflandırılır.

2.5 İmmünogenetik Belirteçler

İmmünogenetik, genetiğin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini anlamak için immünolojik polimorfizmleri inceleyen genç fakat hızla artan bir bilim disiplinidir (Şekil 2.7). İmmünolojik polimorfizmler, immünolojik yanıttaki bireyler arası varyasyona önemli ölçüde katkıda bulunur ve immünogenetik araştırmalar, immün polimorfizmin konakçı savunması üzerindeki etkileri hakkında zengin bilgi vermiştir. Bununla birlikte, ortada olmayan her 1000bç'de bir snp'nin tahmini, keşfedilecek çok daha fazla şey olduğunu göstermektedir (Rezaei 2015). İmmünogenetik çalışmalar, hastaların önleyici bir yöntem uygulamak için belirli malignitelere karşı savunmasızlıklarını değerlendirmede doktorlara yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda tedavi için yeni kapılar sunabilir ve en önemli iki immün ilişkili gen kategorisindeki genetik varyantların etkisi (insan lökosit antijeni ve sitokinler) immünogenetik ve immünojenetik odak noktasıydı. kanser araştırmacıları (Rezaei 2015).



Şekil 2.7 Bağışıklık polimorfizmi bireyler arası farklılıklar (Rezaei 2015)

2.5.1 E-selektin

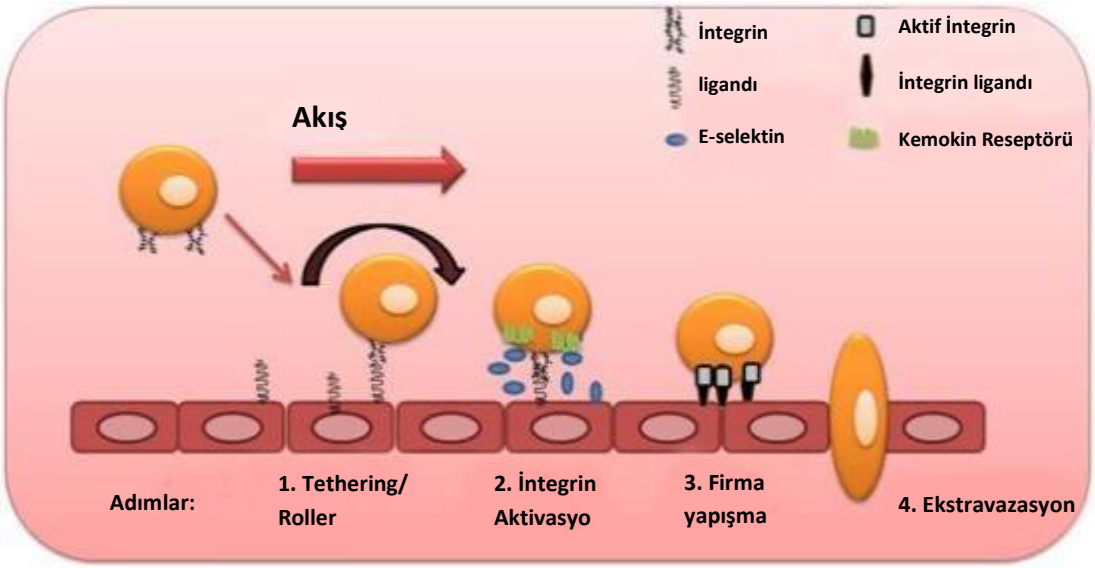
1. E-Selektin geni ve proteini

Bevilacqua ve arkadaşları 1980'lerde, E-selektini aktive endotel hücreleri üzerinde lökosit adezyon proteini olarak tanımladılar. E-selektin deri ve kemik iliği mikrodamarlarında eksprese edilir (Sackstein 2012). E-selektin (CD62E), yalnızca IL-1, TNF veya bakteriyel lipopolisakkaritler tarafından aktive edildiğinde endotel hücrelerinde görülen 115 kda'lık bir proteindir. Endotel hücre stimülasyonundan sonra, yeni oluşturulan E-selektin hızla tanınır, tepe yüzey ekspresyonu 3-6 saat içinde meydana gelir ve 24 saat içinde başlangıç seviyelerine geri döner. Bu hızlı aşağı regülasyon, çözünür bir E-selektin formunun salınması ve molekülün içselleştirilmesiyle açıklanmıştır. E-selektin ekspresyonunun bu modifikasyonu, enflamatuar yanıtlar sırasında lökosit birikimini yönetmek için gerekli olabilir (Timmerman *et al.* 2016).

2. E-selectin işlevi

Enflamasyon sırasında, lökositleri hasar bölgesine çekmek için E-selektin gereklidir. E ifadesi üzerinde iltihaplı doku neden olarak makrofajlar tarafından yerel sitokinler TNF salınımı - ve IL-1-yakın kan damarlarının endotel hücreleri üzerinde seçmeli, isteyen E-düşük bir yakınlık ile doğru vererek ifade olan lökosit bağlamak için seçmeli olarak kan akışı altında kayma gerilmesi, lökosit sonuçlanan "hızlı etkileşim gibi kan damarı iç yüzeyi etrafında dönme" yapılır (Silva *et al.* 2018). Selektinler ailesi (E-sele, P ve L) öncelikle ilk iki aşamaya, bağlama ve yavaş yuvarlanmaya aracılık ederken, integrin ailesi (aMB2, a4B1, ve aLB2) Kalan adımlara aracılık eder. Selektinlerin ve ligandlarının hızlı geçici bağlanması ve bağlanması, lökositlerin vasküler endotel boyunca kısıtlanmasına ve yuvarlanmasına neden olur (Ley *et al.* 2007) (Şekil 2.8). Lökosit integrinleri, büyük ölçekli konformasyonel değişiklikler ve çeşitli mekanik ve biyokimyasal sinyaller eşliğinde haddeleme sırasında yüksek bir seviyeye aktive edilir. Vasküler yüzeylere güçlü lökosit yapışması üretirler. Bu sıkı yapışma, yavaş yuvarlanan lökositleri geçici olarak durdurur ve ardından endotel üzerinde hasarlı dokuya

sürünmeye başlar. Kemoatraktan gradyan, lökositlerin tüm bu yönlü amoeboid hareketlerinden sorumludur. Lökositler sonunda kemotaksis yoluyla çeşitli enfeksiyonlara maruz kalır ve daha sonra fagositoza girer (McEver 1994).



Şekil 2.1 E-Selektin mekanizması enflamasyon sırasında (Silva *et al.* 2018)

3. Buğdayın E-selektin üzerine etkileri

Kanser, yeme alışkanlıkları gibi çevresel değişkenlerden etkilenebilecek kalıtsal veya epigenetik değişikliklerin kademeli olarak değişmesi nedeniyle büyür (Torfadottir *et al.* 2012). kepekli gıdalar, insanlar için diyet lifi birincil kaynağıdır. Hepsi kanserle mücadele etkileri içerebilen fitoöstrojenler, antioksidanlar, fenolik bileşikler, mineraller ve vitaminler bakımından zengindirler (Fardet 2010). tam buğdayda biyoaktif kimyasallar bulunur ve diyet lifi tam tahıl kaynakları arasında değişir. Gözlemsel çalışmalar, gerçek tahıl tüketimi ile daha düşük kardiyovasküler hastalık riski, obezite, kanserler ve tip 2 diyabet arasında ters bir ilişki bulmuştur (Katcher *et al.* 2008). Gözlemsel çalışmalarda, tam buğday ve diyet lifi kronik inflamasyonu azaltmıştır (Buyken *et al.* 2014), kısa zincirli yağ asidi üretimi ve azaltılmış lipid oksidasyonu dahil olmak üzere bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirir (King *et al.* 2005). Daha önce yapılan bir araştırma, tam tahıllı / kepekli çavdar ürünlerinin, prostat kanseri olan 17 bireyde plazmada yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) seviyelerini düşürdüğünü

keşfetti (Landberg *et al.* 2010). TNF-R2, endostatin ve E-selektinin hepsinin diyetle güçlü ilişkileri olduğu bulunmuştur (Zamaratskaia *et al.* 2020).

4. E-Selectinin tek nükleotid polimorfizmleri

Bir E-selektin iki nedenden dolayı ilginçtir: birincisi, endotelde artmış lökosit yapışması ile ilişkili bir hastalığı olan bazı bireylerde aşırı temsil edilir ve ikincisi, ligand çekimini değiştiren fonksiyonel bir polimorfizmdir (Alessandro *et al.* 2007). Polimorfizm mutasyonu, E-selektin bağlanmasının özgüllüğünü değiştirir, bu da akış koşulları altında fonksiyonun artmasına ve muhtemelen endotele yuvarlanan ve yapışan beyaz kan hücrelerinin sayısının artmasına neden olmuştur (Yoshida *et al.* 2003). Birkaç vaka kontrol çalışmasına göre, kalıtsal genetik değişkenler, kanser geliştirme şansına önemli bir katkıda bulunuyor (Tang *et al.* 2014). E-selektin geninin içinde, bir amino asit değişikliğine (serinden arginine) yol açan E-selektin S128R polimorfizm genini taşıyan kadınların, bir Asya popülasyonunda meme kanseri riskinin önemli ölçüde arttığı keşfedilen birkaç SNP var olmuştur. S128R polimorfizminin meme kanseri duyarlılığı üzerindeki etkileri popülasyona bağlı olabilir (Naidu *et al.* 2011). Bu fonksiyonel polimorfizm önerir. Ayrıca, önceki araştırmalar, E-selektin polimorfizminin bir dereceye kadar karsinoma duyarlılığının gelişiminde rol oynadığını göstermiştir (Cheng *et al.* 2014).

5. Hastalıklarda E-selektin ekspresyonu

IL-1 ve TNF gibi sitokinler, JNK-p38 mitojen aktivasyon proteini kinaz p38-MAPK ve NF-B ve aktive edici protein-1 gibi transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere sinyal yollarını aktive ederek E-selektin ekspresyonunu düzenler. Stimülasyondan iki ila beş saat sonra, hücre yüzeyindeki E-selektin miktarı yükselir (Contran *et al.* 1999). Kronik inflamasyonu olan kişiler, sağlıklı meslektaşlarına göre daha yüksek E-selektin ekspresyon seviyelerine sahiptir. Benzer şekilde, artan sE-selektin kan seviyeleri, meme kanserinde malign evre, malign derece ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir (Hebbar *et al.* 1998). Ayrıca, daha yüksek Eselektin serum seviyeleri, sLe-x eksprese eden kanser hücreleri olan hastalarda daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir (Ito *et al.* 2001). E-selektin

ekspresyonu artar, bu da mikrovasküler geçirgenliğin artmasına neden olur. Artan geçirgenlik, iskemiye (kan akışının azalması) ve nihayetinde nekroza (hücre ölümü) yol açan iskelet endotelinin (kan damarı astarları) ödemini (şişmesini) teşvik etmektedir. (Hu *et al.* 2009).

2.5.2 İnterlökin-18 geni

IL-18'i kodlayan gen, kromozom 11'de 11q22.2–q22.3 pozisyonlarında bulunur (Şekil 2-10) ve insanlarda altı ekzona sahiptir. IL-18, immün yanıtları çeşitli şekillerde düzenleyen çok yönlü sitokindir; 1989'da IL-18 ilk olarak bir interferon "IFN indükleyici faktör" olarak tanımlandı. IL-18, nk'nin uyarılmasında önemli bir rol oynar ve hücre antikanser aktiviteleri ayrıca Th1'in genişlemesini ve hücre aktivasyonunu arttırır. Ayrıca, IL-18 adezyon molekülü ekspresyonunu, nitrik oksit sentaz enzim sentezini ve kemokin üretimini arttırır (Kaplanski 2018). IL-18, IL-2 ile kombinasyon halinde, bir Th2 hücre tepkisine ve IL-4 ve IL-13 üretimine neden olur. Ve aynı zamanda, IL-18, programlanmış ölüm1 (PD1) bağımlı bir şekilde antitümör bağışıklığını azaltabilir. PD1 bir ko-inhibitör reseptördür ve en üst kontrol noktalarından biridir. IL-18 promotör bölgesindeki birçok polimorfizm transkript faktör bağlanma yerlerini etkiler (Wawrocki *et al.* 2020), IL-18 ekspresyon nicel özellik lokusları olabilir. Bazı çalışmalar sitokin gen polimorfizmlerinin hastalığa bağlı olabilecek sitokin üretimini etkilediğini bulmuştur (Yang *et al.* 2013).

1. İnterlökin-18 fonksiyonu

İnterlökin-18 başlangıçta anti CD3'ten IFN-γ üretimini artıran, özellikle IL-12 varlığında Th1'i uyaran bir faktördür. Buna karşılık, IL18, tip 1 yanıtlarını destekleyen proinflamatuar bir sitokindir. IL18, IL12 olmadan NK hücrelerini ve CD4 + T hücrelerini aktive eder, ancak IL2 varlığında IL3, IL9 ve IL13 üretmek için Th1 hücrelerini indükler. Ayrıca, ıl3'e ek olarak, IL18, IL4, IL13 ve histamin gibi kimyasal aracılar üretmek için mast hücrelerini ve bazofilleri uyarır. Sonuç olarak, IL18, çeşitli hücre tiplerini uyaran pleiotropik fonksiyonlara sahip bir sitokindir. IL18, IL1ß ailesinden bir sitokindir (Yasuda *et al.* 2019).

2. Buğday tanelerinin interlökin-18 üzerine etkileri

Tam buğday tüketiminin sağlıklı kişilerde hsCRP ve IL-6 düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (Giacco *et al.* 2010). Ancak rafine buğdayla karşılaştırıldığında, tam buğday tüketimi, sekiz hafta sonra TNF konsantrasyonunda bir azalmaya ve aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde dört hafta sonra anti-enflamatuar sitokin konsantrasyonlarında IL-10 bir artışa neden olmuştur (Vitaglione *et al.* 2015). Kepekli tahılların anti-enflamatuar ve koruyucu özelliklerinin altında yatan mekanizmalar bilinmemekle birlikte, çok sayıda ilgi çekici veri, kepekli liften bağırsakta oluşan kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'LAR) çok önemli olduğunu göstermektedir (McLoughlin *et al.* 2017). Ve Kim ve meslektaşları, buğday unundan elde edilen endotoksinlerin doğuştan gelen bağışıklığı artırabileceğini ve interlökin-18'deki polimorfizmlerin (8674C/G, -607A/C ve -137G/C) endotoksinlere doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde düzenleyici işlevlerini etkileyebileceğini bulmuşlardır (Kim *et al.* 2012).

3. İnterlökin-18'in tek nükleotid polimorfizmleri

Snp'ler IL-18 geninde, özellikle -607G/T (rs1946518) ve -137G/C'ye (rs187238) bağlı promotör bölgesinde bulunur. IL-18 gen promotör bölgesindeki bu SNP'LERİN -137G/C ve -607G/T'nin IL-18 ekspresyonunu ve aktivitesini etkilemesi beklenir (Giedraitis *et al.* 2001). Arimitsu, ekibiyle birlikte, -137G/G genotipli bireylerde monositlerin, 137 G/C genotipli bireylerden önemli ölçüde daha fazla IL-18 ürettiğini buldu (Arimitsu *et al.* 2006). Ayrıca, iki SNP ile kanser duyarlılığı arasında bir bağlantı kurulmuştur (Jia *et al.* 2016). IL-18 polimorfizmlerinin meme kanseri riskindeki alaka düzeyine ilişkin araştırmalar hala tartışmalıdır. Sadece üç çalışma, IL-18 genetik varyasyonlarının (-137G/C) ve -607A/C'nin meme kanseri duyarlılığı üzerindeki etkisini incelemiştir; Bildiğimiz kadarıyla Razmkhah, meslektaşları ile birlikte bir IL-18 polimorfizmi -607A/C ve (-137G/C) 'nin meme kanseri riski üzerindeki etkisini incelemiştir. 200 hasta ve 206 sağlıklı kontrol. (-137G/C) polimorfizminin CC homozigotuna sahip olmanın meme kanseri riskini azalttığını keşfettiler (Razmkhah *et al.* 2009). Bulgu, IL-18 -607A/C polimorfizmlerinin artmış meme kanseri riskine

katkıda bulunduğunu öne sürerken (Back *et al.* 2014). Önceki tüm bilgiler için, meme kanseri olan Iraklı kadınlarda IL-18 SNP polimorfizmlerini araştırmak gerekiyor.

4. IL-18'in immün aktivasyondaki rolü

Il18'in keşfinden bu yana, rolünün araştırılmasındaki bilimsel başarılar dikkat çekicidir. IFN-γ gelişimine katılımının yanı sıra, IL18, ıl12'nin yardımı olmadan lökositleri aktive edebilir. IL18, AP1 bölgesini IFN-γ promotörüne dahil ederek IFN-γ promotör aktivitesini teşvik ederken, IL12 bunu ancak CD28 T hücrelerinde birlikte uyarıcı sinyali aktive ettikten sonra üretir (Barbulescu *et al.* 1998). Ayrıca, IL18, IFN-γ üretimini ve T hücresi proliferasyonunu teşvik etmek için IL12 ile işbirliği yapar (Tominaga *et al.* 2000). IL18, NK hücrelerini T hücreleri ile aynı şekilde aktive eder ve çoğaltır. Spesifik olarak, IL18, NK hücrelerinde perfor aracılı sitotoksisiteyi arttırırken, IL18 ve IL12, makrofajlarda IFN üretimini indükler (Park *et al.* 2017). IL18, IFN-γ üretimine ek olarak ev sahibi savunma sisteminde çok önemli bir işlev görür. Il18'in aracılık ettiği bağışıklık tepkileri, aktive olmuş bağışıklık sistemi hücreleri yoluyla bakteriyel, viral ve patojenik enfeksiyonları ve mantar enfeksiyonlarını yener (Vidal-Vanaclocha *et al.* 2006). Ayrıca, sitotoksik T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler gibi lenfositlerin IL-18 aracılı aktivasyonu, değişmiş hücreleri ve maligniteleri etkili bir şekilde ortadan kaldırır. Önleyici kanser hücre çoğalması ve metastaz ayrıca (Zhou *et al.* 2020).

5. Hastalıklarda interlökin-18'in ekspresyonu

IL18, hücre yapışma moleküllerini, nitrik oksit oluşumunu ve kemokin üretimini arttırdığını söyledi. İn vitro ve in vivo olarak IL18, NFkB aktivasyonu yoluyla miyeloid hücrelerde ICAM1 ekspresyonunu ve endotel hücrelerinde veya sinovyal fibroblastlarda VCAM1 ekspresyonunu arttırır (Morel *et al.* 2001). IL18 ekspresyonu diğer bazı hastalıklarla bağlantılıdır. Aterom dokularında fonksiyonel bir reseptörün yanında, özellikle makrofajlarda bulunur. IL-18, endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda IL6, IL8, ICAM-1 ve matrik metaloproteinaz ekspresyonunu uyarır (Gerdes *et al.* 2002). Ek olarak, sedef hastalığı, sistemik lupus

eritematozus, erişkin başlangıçlı Still hastalığı ve akut ve kronik hepatitte artmış IL-18 ekspresyonu bulunmuştur. İkincisinde, sitokin düzensizliğinin ateş ve lenfadenopati gibi sistemik klinik özelliklerle bağlantılı olduğu hemofagositik ve neoplastik sendromlarda bulunanlarla karşılaştırılabilir olan son derece yüksek serum IL-18 seviyeleri bulunmuştur (Kawaguchi *et al.* 2001).

6. Genetik varyasyon türleri

İnsan genetik varyantlarının incelenmesi son yıllarda önemli ölçüde ilerlemiştir. İnsan genomundaki genetik varyantların çeşitliliği hakkındaki bilgimizi ve anlayışımızı önemli ölçüde genişletti. Popülasyonların genomlarındaki insanların DNA dizilerinde tutarsızlıklar var mı (Ku *et al.* 2010). İnsan genomu, tek nükleotid polimorfizmleri ve replasmanları dahil olmak üzere çeşitli genetik varyantlar içerir. Varyasyonlar, kromozomların daha büyük bir DNA dizisi (CNV'LER) yeniden düzenlemelerinin kopya sayısını etkileyen tandem tekrar ekleme ve silmelerden (indeller) kaynaklanır (Hastings *et al.* 2009). Gruplar arasındaki genetik varyasyon en az iki nedenden dolayı mevcuttur. Bir alel rekabet avantajı sağlarsa, Doğal seleksiyon belirli bir ortamdaki insanlara uyarlanabilir bir avantaj sunabilir. Aleller, yalnızca fayda sağladıkları coğrafi bölgelerde görünür. İkinci bir mekanizma, çoğu mutasyon nötr olduğunda gen havuzundaki gelişigüzel değişikliklerle ortaya çıkan genetik bir sürüklenmedir (yani, organizma üzerinde iyi ya da kötü herhangi bir seçici etkiye sahip görünmüyorlar) (Guo *et al.* 2018).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışma ve Zamanlama

Çalışma için örnek toplamadan önce Bağdat Tıp İl Müdürlüğü'nden gerekli izinler alınmıştır (EK 1). Ardından Onkoloji eğitim hastanesi'nin meme kliniğini ziyaret eden yakın zamanda meme kanseri teşhisi konan 60 kadın (Grup 1) ve kontrol olarak meme kanseri olmayan 40 kadın olmak üzere 100 kanın çalışma ile ilgili bilendirlmiştitr ve çalışmaya dahil olmaları için onayları alnımştır. Çalışma, 28/01/2020-11/08/2022 tarihleri arasında yürütülmüştür (EK 2). Hasta kadınların teşhisleri meme kanseri tanıları, hastane dosyalarından ve doku blokaj işlemlerinden elde edilen histopatolojik sonuçlar kontrol edilerek doğrulandı. Herhangi bir hormon alarak diğer sistemik hastalıklara sahip hasta çalışmaya alınmadı. Araştırmada veri toplama aracı olarak, kadınlarda meme kanseri risk faktörleri hakkında bilgi almak için araştırmacı tarafından oluşturulan anket formu kullanılmıştır. On soruyla sorgulandılar. Sorular açık ve kapalı sorulardan (diyet, yaş, adet görme, akrabalarda meme kanseri öyküsü vb) oluşmaktadır. Tüm katılımcıların diyet alım gıda maddeleri araştırmacı tarafından uygulanan kantitatif Gıda Frekansı Anketi (FFQ) kullanılarak değerlendirildi. Tam buğday ekmeği, bileşenler içerir (buğdayın kepek, rüşeym kısımları ve lif), Beyaz un ise tahılın endosperm (nişasta içeriği yüksek olan kısım) buğdayın kepek ve rüşeym kısımları ayrıldıktan sonra denilen kısmından üretilir. Tam buğday unu ile beyaz un arasındaki fark buradan kaynaklanır.

3.2 Materyal Sentezinde Kullanılan Kimyasallar

3.2.1 Ekipman

Çalışmanın sağlıklı bir şekilde yürütülmesi için, vemoleküler çalışmaları yürütebilmek amacı ile kullanılan bazı cihaz ve ekipmanlar listesi Çizelge 3.1'de sunulmuştur.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan araç ve gereçler

No.	Cihazlar	Üretici Firma
1	Elektroforez sabit güç kaynağı 3000/150	Cleaver UK.
2	Filtre kağıdı	(Whatmann- İngiltere)
3	Sıcak plaka	(CSE - USA)
4	Mıcrofuge®18 Santrifüj	Beckman Coulter - USA
5	Eppendorf (1.5 ml, 0.5 µL, 0.2 µL)	Bioneer - Kore
6	Mıc qPCR Cycler	Bioneer - Kore
7	Su banyosu	Memmert - Almanya
8	Mikro spin santrifüj	Harvard Bioscience - USA
9	Hassas denge	PGW 453e.
10	Girdap	Cin-USA.
11	UV transillüminatör	Cleaver İngiltere.
12	Mikropipet 1.0-10ul	Slamed - Japonya
13	Mikropipet 10 - 100ul	Slamed - Japonya
14	Mikropipet 100-1000ul	Slamed - Japonya
15	Mikropipet 50 - 200ul	Slamed - Japonya
16	Termosikler	Biyosistemler - USA
17	96-kuyu PCR Plakası	Bioneer - Kore
18	ELISA Ünitesi Mini vidalar	bioMérieux - USA
19	Qubit™4	Invitrogen - USA
20	Hoefer™ PCR iş istasyonu	Harvard Bioscience - USA

3.2.2 Kimyasal materyal kitler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler ve kitler Çizelge 3.2'de belirtilmiştir.

Çizelge 3.2 Çalışma boyunca kullanılan genel reaktifler ve kimyasallar

NO.	Malzemelerin Adı	Üretici Firma
1	Mutlak etanol	SIGMA-USA
2	Agaroz	
3	DNA Merdiveni 100bç	WIZBIO - Korea
4	Boya yükleniyor	WIZBIO - Korea
5	Serbest DNAase, RNAase Damıtılmış	WIZBIO - Korea
6	su	NEB-USA
7	TBE tamponu (10x) (Trisborat EDTA)	WIZBIO - Korea
8	RNA/DNA Arıtma Kiti	Norgen Bıotek - Kanada
9	Etidyum bromür	WİZBİO - Kore
10	Go Taq® yeşil master mix	Promega - TÜRKİYE

Çizelge 3.2 Devam

11	Tümör Belirteci	bioMérieux - USA
12	Trizol	WİZBİO - Kore USA
13	Tüp İle EDTA 5 Ml, Tüp ile	Çin
14	Jel 5mL	Makrogen - Kore
15	Astarlar (liyofilize)	Uygulamalı Biyosistemler USA

3.3 Metotların Karşılaştırılması ve Seçimi

3.3.1 Kan örneklerinin toplanması

Hasta ve kontrol çalışmasına katılan her bireyin kübital veninden kan örneği (10 mL) alındı. Daha sonra iki alikuotuna bölündü: biri gen ekspresyonu için bu kan örneklerini korumak için Trizol kullanıldı (Rio *et al.* 2010). Diğer kısım belirli SNP'lerin, genotiplenmesi için doğrudan bir EDTA tüpüne yerleştirildi..

3.3.2 DNA/ ekstraksiyon

Norgen Biotek kiti kullanılarak genomik DNA ekstraksiyonuyapıldı ve , ekstrakte edilen DNA'nın miktarı,kalitesi Nano-drop (Qubit™4 Invitrogen – USA) kullanılarak OD 260/280 oranına göre ölçüldü. Ekstre edilen DNA'nın konsantrasyonu, en iyi oran olan (1.7 ile 1.9 nanogram) arasında değişiyordu. Ekstrakte edilen (DNA) numuneler -20°C'de tutuldu. Hedeflenen genlerin amplifikasyonu PCR yöntemi kullanılarak yapıldı.

3.3.3 Toplam mRNA messenger ekstraksiyonu

Norgen Biotek-Kanada kiti ile kit prosedürüne uygun metodoloji kullanılarak tüm örneklerden total RNA izole edilmiş ve ekstrakte edilen RNA'nın kalitesi Nano-drop (Qubit™4 Invitrogen – USA) kullanılarak OD 260/280 oranına göre değerlendirilmiştir. RNA, cDNA sentezi için kullanılıncaya kadar -20^{o}C'de tutulmuştur.

3.3.4 Sentezi mRNA / cDNA

Yüksek Kapasiteli bir cDNA Ters Transkripsiyon Kiti ile RNA, tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) ters transkripsiyona tabi tutulmuştur. Kit proseduruna göre tamamlanan yöntem 20µL'lik bir reaksiyon hacmindedir. Gerekli toplam RNA (15µL), tam bir ters transkripsiyon kiti (Yüksek Kapasiteli RNA (cDNA) İnhibitörü; 2010) kullanılarak ters kopyalandı. Genomik DNA ve cDNA sentezinin izolasyonundan sonra, DNA ve cDNA'nın varlığını doğrulamak için agaroz jel elektroforez kullanıldı.

3.3.5 Agaroz jel elektroforez hazırlama

%1 agaroz jeli hazırlanmıştır. Bunun için;temiz bir behere (1gram) agaroz tozu konmuştur. Agaroz tozuna 100 mL 1X TBE tamponu ile karıştırılmıştır. Jel çözeltisi, sıcak bir plaka üzerinde tamamen eriyene kadar ısıtılmıştır. Jel tepsisi agaroz ile doldurulmuş ve dişli tarak tepsinin üst kenarından yaklaşık 1 cm uzağa yerleştirilmiştir. Jel oda sıcaklığında katılaşması için bekletilmiştir. Polimerizasyondan sonra, sabit tarak dikkatlice çıkarılıp, jel tepsisi 1X TBE tamponlu jel tanklarına yerleştirildi. 5µL DNA ile 2µL yükleme boyası ve diğer taraftan 2µL cDNA, 1µL yükleme boyası karıştırılmıştır. Numuneler jelin ayrılmış kuyularına dikkatlice yerleştirilmiştir.Elektrik gücü kabaca 45 dakika boyunca yüksek voltajda açılmıştır. Burada DNA ve cDNA'nın katottan (-) anot (+) kutuplarına aktarılması sağlanmıştır. Bantları görmek için bir UV transillüminatörü kullanılmıştır.

3.4 Primerler

Bu çalışmada farklı PCR teknikleri, E-selektin geni için iki teknik (PCR-Ürün Sıralaması ve Kantitatif PCR) ve Interleukin-18 geni için iki teknik (diziye özgü Amplifikasyon-polimeraz zincir reaksiyonu PCR-SSP ve Kantitatif PCR) kullanılmıştır. Ön ekler, öğrenci ve danışman tarafından Databases International (NCBI) kullanılarak oluşturulmuştur. Site aşağıda listelenmiştir.

Bu primerler (Macrogen - Kore) tarafından üretilmiş ve farklı miktarlarda pikomol (pmol) konsantrasyonu ile Irak'a gönderilmiştir. Bir tedarik çözeltisi olarak, 100 pikomol/mikrolitrelik bir konsantrasyonda bir stok çözeltisi oluşturmak için üreticinin talimatlarına göre primerler çözüldü. 10L primer stok solüsyonu 90L nükleaz içermeyen suda seyreltilerek ve kullanıma kadar (-20°C) saklanarak, 10 ul konsantrasyonlu bir çalışma solüsyonu hazırlandı.

3.5 E-Selektin Polimorfizm Analizi

Toplam reaksiyon hacmi 25 µL ⟶ 3 µL DNA örneği, 7.5 µL nükleaz içermeyen H_2O, 12.5 µL ana karışım $MgCl_2$ ve dNTP içeren (Promega-şirket, Madison, WI, USA) ve 2 µL primerler. Bu çalışma, snps genotiplemesi için her bir DNA örneğinde iki PCR testinin kullanılmasına yol açan iki primer kullandı (Çizelge 3.3). Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts'ten bir termosizer kullanılarak PCR reaksiyonu aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

Numuneler önce 95 °C'de beş dakika denatürize edildi,

daha 45 döngü sonra.

94°C'de 30 saniye denatürasyon.

57°C'de 30 saniye primer bağlanması.

72°C'de 40 saniye sentezi.

72°C'de 10 dakika son uzatma.

Sonra, varyasyon aramak için amplifikasyonu taramak için Sanger dizilimi kullanıldı (Macrogen, Seoul-Güney Kore).

Çizelge 3.3 Bu çalışmada kullanılan E-selectin geni için dizi primerleri

Primerlerin Adı	Primer Dizisi	Ürün Boyutu Bç	Primerler Dizaynı
ekson 1 +intron +ekson 2+intron'un E-selektin geni için primerler			
SELE -F	AGCAGTGATACCCACCTGAGA	970	NCBI'den süpervizörü tarafından dizaynı
SELE -R	TTTGTGACATGGCCCAGACTT		
rs5368'in E-selektin geni için primerler			
SELE -F	GCGCTACTTAGTTTTCAGCATGT	400	NCBI'den süpervizörü tarafından dizaynı
SELE -R	ACTTGGTTACCTTGGGAAACG		
rs5361'in E-selektin geni için primerler			
SELE -F	AGTAATAGTCCTCCTCATCATG	195	NCBI'den Öğrenci tarafından dizaynı
SELE -R	ACCATCTCAAGTGAAGAAAGAG		

3.6 İnterlökin-18 Polimeraz Zincir Reaksiyonu / SSP-PCR

Polimorfizmler, IL-18 promotörü içinde -607C/A rs1946518 ve -137G/C rs187238 lokasyonlarında SSP-PCR kullanılarak araştırıldı. -607C/A hedeflenen konumu için ortak bir ters primer ve iki spesifik ileri primer kullanıldı; 196bç'lik amplifiye edilmiş bir ürün boyutu açığa çıkarıldı ve polimorfizm bölgesini kaplayan 301bç bir fragmanı amplifiye etmek için ileri kontrol primeri kullanıldı (Çizelge 3.4).

-137G/C konumunda, ortak bir ters primer ve iki spesifik ileri primer de kullanıldı; 261bç'lik amplifiye edilmiş bir ürün boyutu açığa çıkarıldı ve polimorfizm bölgesini kaplayan 446bç'lik bir fragmanı amplifiye eden kontrol ileri primer kullanıldı (Çizelge 3.4). Toplam reaksiyon hacmi 25 µL → 3 µL DNA örneği, 6.5 µL nükleaz içermeyen H_2O, 12.5 µL ana karışım $MgCl_2$ ve dNTP içeren (Promega-şirket, Madison, WI, USA). Ve her reaksiyon karışımı, 1 µL konsantrasyonda 1 sekansa özgü astar, 1 µL konsantrasyonda 1 ortak ters astar ve 1 µL'de 1 dahili konum kontrol astarı içeriyordu. Sonuç olarak, her bir DNA parçası, biri vahşi tip F1 aleli ve diğeri F2 mutant aleli için olmak üzere iki PCR testine tabi tutuldu (Giedraitis *et al.* 2001).

Çizelge 3.4 Bu çalışmada kullanılan IL-18 geni için dizi primerleri (Giedraitis *et al.* 2001)

Primerlerin Adı	Primer Dizisi	Amplikon
rs1946518'in IL-18 geni için primerler (-607C/A)		
Primer -F 1	5'-GTTGCAGAAAGTGTAAAAATTATTA**C**-3'	196 bç
primer -F 2	5'-GTTGCAGAAAGTGTAAAAATTATTA**A**-3'	196 bç
Primer -R	5'-TAACCTCATTCAGGACTTCC-3'	301 bç
Dahili pozitif kontrol	5'-CTTTGC TATCATTCCAGGAA-3'	
rs187238'in IL-18 geni için primerler, (-137C/G)		
primer -F 1	5'-CCCCAACTTTTACGGAAGAAAA**G**-3'	261bç
primer -F 2	5'-CCCCAACTTTTACGGAAGAAAA**C**-3'	261bç
primer -R	5'-AGGAGGGCAAAATGCACTGG-3'	
Dahili pozitif kontrol	5'-CCAATAGGACTGATTATTCCGCA-3'	446 bç

3.7 PCR Ürün Analizi

PCR sonuçlarını incelemek için agaroz jel elektroforezi kullanıldı. Aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır.

1- %2 agaroz jel hazırlamak için, %10'a seyreltilmiş 100mL TBE1X, 2g agaroz jel içinde çözülmüştür, daha sonra 15 dakika boyunca 100°C'ye ısıtın, ardından 50°C'ye soğutun.

2- Daha sonra agaroz jel çözeltisine 10L etidyum bromür boyası ilave edildi.

3- Tarağı doğru şekilde yerleştirdikten sonra, agaroz jel solüsyonu tepsiye döküldü. Ardından tepsinin oda sıcaklığında 15 dakika sertleşmesine izin verildi. Daha sonra tarak tepsiden çıkarıldı.; tarağın ilk kuyusu 6 ul 100bç Ladder ile doldurulduve her kuyucuğa 10 ul PCR ürünü eklendi.

4- Elektroforez haznesi içindeki jel tepsi ile sabitlendi ve 1X TBE tamponu eklendi, ardından 70 volt ve 140 AM'de 1 saat elektrik akımı verdi.

5- PCR sonuçlarını görmek için bir UV transillüminatör kullandı.

3.8 PCR-Ürün Sıralaması

Sıralama Paneli Sanger, meme kanserli hastalarda sıklıkla E-selektin genini inceleyen ve varyasyonları tespit etmek için kullanılan bir şirketten (Makrogen-Kore) Genetik varyasyonu tespit etmek için.

3.9 RT-PCR Testi

PCR reaksiyonları, 10µL 2X Go-Taq® ana karışım (Promega-şirket, Madison, WI, USA), 3µL cDNA, 5µL Nükleaz İçermeyen Su ve 1µL ileri primer ve 1µL ters primer içeren 20µL'lik bir hacimde gerçekleştirildi (Çizelge 3.5). Reaksiyon termo-cycler (Bioneer - Kore) tarafından yapıldı. qPCR koşulları Çizelge 3.6'da gösterildiği gibiydi.

Çizelge 3.5 Bu çalışmada E-selektin ve Interleukin-18 gen ekspresyonu için tasarlanan ve kullanılan primerler

Primerlerin Adı	**Primer Dizisi**	**Ürün Boyutu Bç**	**Primerler Dizaynı**
E-selektin geni için primerler Gerçek zamanlı PCR (syber Green)			
SELE-F	CCTGCAATGTGGTTGAGTGTG	156	NCBI'den süpervizörü tarafından dizaynı
SELE-R	CTCGTTGTCCCAATTCCCAGA		
primers for IL-18 gene Real time PCR (syber Green)			
IL18- F	TTGTCTCCCAGTGCATTTTGC	163	NCBI'den süpervizörü tarafından dizaynı
IL18-R	GCAGCCATCTTTATTCCTGCG		
House–Keeping geni için primerler Gerçek zamanlı PCR (syber Green)			
B-actin-F	ATGCTTCTAGACGGACTGCG	110	NCBI'den Öğrenci tarafından dizaynı
B-actin-R	GTTTCAGGAGGCTGGCATGA		

Çizelge 3.6 Kantitatif PCR için termal döngü koşulları

N.	**Aşama**	**Sıcaklık**	**Zaman**	**Döngü Sayısı**
1	İlk denatürasyon	95 °C	5 dakika	1
2	Denatürasyon	95 °C	30 saniye	30
	Tavlama/ Uzama	55°C	60 saniye	
	Erime Eğrisi 55 ° C ila 95 ° C, Her 1.0 ° C'de			

3.10 Gen Ekspresyonunun Hesaplanması

Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR), gen ekspresyon seviyelerini ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. qPCR verilerini analiz etme stratejileri nicelemedir (Livak and Schmittgen 2001). göreli kantifikasyon, standart bir eğriye dayalı olarak girdi gen miktarını tanımlar. Kullanılan 2-ΔΔCT yöntemi, qPCR deneyleri için popüler yazılım paketlerinde en sık bulunan göreli ölçüm yöntemidir. Eşik döngüsü (CT), floresans seviyesinin belirli bir miktara (eşik) ulaştığı döngüdür. Bu yöntem, normalleştirici olarak bir referans geni (β-aktin) kullanarak hedef ve referans numunelerdeki göreli gen ekspresyonunu hesaplamak için doğrudan bir qPCR sisteminden üretilen CT bilgisini kullanır. Housekeeping geni (HKG), herhangi bir tedavi veya hastalığa yanıt olarak ekspresyon seviyeleri nispeten sabit kaldığı için yaygın olarak kullanılan referans genlerdir (Livak and Schmittgen 2001, Bas *et al.* 2004). 2- ΔΔCT yönteminin ΔΔCT'Sİ ile ilgili olarak, ilk ΔCT, hedef ve referans genler arasındaki eşik döngüsündeki farktır, Deneklem (3.1):

ΔCT = CT(bir hedef gen)−CT(bir referans gen). Notasyonu (aşağıda) kullanarak (3.1)

Deneysel Tasarımın Bir İllüstrasyonu

	Referans numune	**Hedef numune**
Referans geni	A	B
Hedef gen	C	D

Hedef örnek için ΔCT CTD−CTB'dir ve referans örnek için ΔCT CTC−CTA'dır.ΔΔCT, hedef ve referans numuneler arasındaki yukarıdaki formülde açıklandığı gibi ΔCT'deki farktır; bu, ΔΔCT = ΔCT(hedef numune)−ΔCT(referans numune) = (CTD - CTB)-(CTC - CTA). Bu yöntemin nihai sonucu, bir referans gene normalize edilmiş bir referans

numuneye göre bir hedef numunedeki hedef gen ifadesinin kat değişimi olarak sunulur (Livak and Schmittgen 2001).

3.11 İstatistiksel Analiz

E-selektin genotipi ve buğday tüketimi, bilgisayar programı SPSS, Inc (Chicago-USA) (Sosyal Bilimler İstatistik Paketi) sürüm 25 kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. E-selektin genlerinin allel frekansları, hasta ve kontrol gruplarında E-selektin genotipleri ile buğday tüketimi arasındaki ilişkiyi tanımladığı tahmin edilen Geneious Software Prime 11.1.5 (Auckland New-Zeland) kullanılarak doğrudan gen sayma yöntemi ile hesaplandı. OR değeri birden az (negatif ilişkilendirme) ile birden fazla (pozitif ilişkilendirme) arasında değişebilir. Ek olarak, buğday tüketimi ile E-selektin geninin genetik varyasyonlarını indükleme veya aktive etme üzerindeki etkisi ile popülasyondaki kanser riski arasındaki ilişki incelenmiştir. İnterlökin18 ve E-selektin genotipi SPSS bilgisayar programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Allel frekans genleri direkt gen sayma yöntemi ile hesaplandı. Aynı zamanda, Hardy-Weinberg (H-W) dengesinden önemli bir ayrılma, iki alel için (H-W) hesap makinesi kullanılarak tahmin edildi; bu http://www.had2know.com/academics/ Hardy-Weinberg equilibrium- calculator -3- alleles.html internet adresinde ücretsiz çevrimiçi olarak mevcuttur. Hardy Weinberg dengesi genotiplerin beklenen frekanslarıdır belirli bir gen için iki alel olduğunda, A ve B ve bunların ilgili popülasyon frekansları p ve q olduğunda, AA, AB ve BB genotiplerinin beklenen frekansları sırasıyla p2, 2pq ve q2'dir. Pearson'un Ki-kare testi, gözlenen ve beklenen frekanslar arasındaki önemli farklılıkları değerlendirdi. Aleller ve genlerin genotipleri yüzde frekans olarak sunuldu ve iki kuyruklu Fisher'ın kesin olasılığı, meme kanseri hastalarındaki dağılımları ile kontrol arasında önemli farklılıklar belirledi. Ek olarak (OR), aleller ve genotipler arasındaki hastalık ile ilişkiyi tanımladığı da tahmin edildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Çalışmada elde edilen veriler meme kanseri tanısı doğrulanmış 60 hasta ve 40 sağlıklı kontrol üzerinden değerlendirlmiştir.

4.1 Klinik Risk Faktörleri

4.1.1 Değiştirilebilir risk faktörleri

Meme kanserli kadınlarda değiştirilebilir risk faktörlerinin frekanslarını ve yüzdelerini. (Çizelge 4.1), çoğu hastanın fazla kilolu (%48) ve obeziteden muzdarip olduğunu, kontrolden (%17) farklı olarak sadece obeziteden muzdarip olduğunu ve fazla yağın enfeksiyonlara katkıda bulunması nedeniyle bu durumun önemli bir risk faktörü oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Hastaların emzirme faktörünün (%55) çocukları emzirmediğini de göstermektedir. doğal olarak, kontrolde bu oran yüksekti (%82). Bu nedenle emzirme, meme kanserinden korunmada önemli bir faktördür. Kadınların adet döngüsü ile ilgili olarak, hastalarda (% 55) ve kontrolde (% 2) adet düzensizliği olduğu tespit edildi ve istatistiksel analiz, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğunu ortaya koydu. antiperspirant kullanımı (p=0.01), emzirme (p=0.005) ve sigara içme (p=0.04) açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında Radyasyon ve oral kontraseptif kullanımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulamadık.

Çizelge 4.1 Hastalar ve kontrol için değiştirilebilir risk faktörlerine ilişkin frekans ve yüzdeler

Karakteristik	**Değişkenler**	**Hastalar**	**kontrol**	**Test sonucu**		
		Freq, %	**Freq, %**	**OR,**	**(%95 CI)**	***P-değeri***
Vücut kitle indeksi	Zayıf	0 (%0,00)	1 (%2,50)	4,4	1,68-11,51	0,0002**
	Normal	13 (%21,7)	19 (%47,5)			
	Kilolu	17 (%28,3)	13 (%32,5)			
	Obez	29 (%48,3)	7 (%17,5)			
Terlemeyi önleyici kullanım	Kullanıcı	23 (%38,3)	6 (%15,0)	0,28	0,10-0,78	0,01*
	Kullanıcı Yok	37 (%61,7)	34 (%85,0)			
Emzirme	Evet	27 (%45,0)	7 (%17,5)	0,25	0,099-0,67	0,005**
	Hayır	33 (%55,0)	33 (%82,5)			

Çizelge 4.1 Devam

Sigara içmek	Sigara Içen	11 (%18,3)	0 (%0,00)	2,0	0,00-0,92	0,04*
	Sigara Içmeyen	49 (%81,7)	40 (%100)			
Radyasyon	Maruz	4 (%6,60)	0 (%0,00)	0,15	0,01-2,96	0,2 NS
	Maruz Kalmamış	56 (%93,3)	40 (%100)			
Doğum kontrol hapları	Kullanıcı	15 (%25,0)	9 (%22,5)	0,78	0,33-2,23	0,8 NS
	Kullanıcı Yok	45 (%75,0)	31 (%77,5)			
P -değeri ≤0,05 Anlamlı						

4.1.2 Değiştirilemez Risk Faktörleri

meme kanseri olan kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarımda meme kanseri risk faktörlerinin sıklığını ve oranını göstermektedir (Çizelge 4.2). Hastalar yaşlarına göre 20-35 yaş (%75) ve 35-76 yaş (%25) olmak üzere iki gruba ayrıldı, kontrol grubuna göre (%40), (%60) , sırasıyla. Kadınların adet döngüsü ile ilgili olarak, hastalarda (%55) adet düzensizliği olduğu, kontrol grubunda ise (%2) adet düzensizliği olduğu saptandı.

Hastalar ayrıca (aile öyküsü) ve (menopoz) olarak da sınıflandırıldı. İstatistiksel analiz, kadın hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş (P = 0.0005), aile öyküsü (P = 0.0001), menopoz (P = 0.03) ve adet döngüsü düzenliliği (P = 0.0002) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdi.

Çizelge 4.2 Hastalar ve kontrol için değiştirilemeyen risk faktörlerine ilişkin frekans ve yüzdeler

Karakteristik	**Değişkenler**	**Hastalar**	**Kontrol**	**Test Sonucu**		
		Freq, %	**Freq, %**	**OR,**	**(%95 CI)**	***P-değeri***
Yaş	≤ 35 yıl	45 (%75,0)	16 (%40,0)	4,5	1,90-10,64	0,0006**
	> 35 yıl	15 (%25,0)	24 (%60,0)			
Hastaların Ailesel Öykü	bulundu	38 (%63,3)	3 (%12,5)	0,04	0,01-0,17	0,0001**
	Birinci derece	17 (%44,7)	3 (%12,5)			
	İkinci derece	21 (%55,3)	2 (%92,5)			
	Bulunamadı	22 (%36,7)	37 (%92,5)			

Çizelge 4.2 Devam

Menopoz yaşı	Evet	15 (%25,0)	3 (%12,5)	0,24	0,065-0,90	0,03*
	Hayır	45 (%75,0)	37 (%92,5)			
Adet döngüsü	Düzensiz	33 (%55,0)	1 (%2,50)	0,02	0,00-0,162	0,0002**
	Düzenli	27 (%45,0)	39 (%97,5)			
P -değeri ≤0,05 Anlamlı						

4.1.3 Buğday tüketimi ve meme kanseri riski

Bu çalışma, buğday tüketiminin meme kanseri ile ilişkisini analiz etti. Sonuçlara göre hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması, hasta grubunda beyaz un tüketenlerin (%43,3) kontrole (%22,5) göre anlamlı bir farkla (P=0,03) daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu, OR skoru alan hastalarda beyaz un tüketimi ile meme kanseri arasındaki hastalık insidansı için pozitif bir ilişkiye sahipti (2,63). Ayrıca, tam tahıl/kepek tüketen hastalar, tam tahıl/kepek tüketenlere göre daha düşük puan aldı (%33,3). Kontrol grubunda tam tahıl tüketicileri bulunurken (%67,5) ve aradaki fark oldukça anlamlıydı (P=0,001). Tam tahıl/kepek tüketimi, hastalığın koruyucu bir fraksiyonuydu (PF), çünkü tam tahıl tüketimi ile meme kanseri arasındaki negatif ilişki OR (0,24) idi.

Çizelge 4.3'de eksiksiz bir görünümü, beyaz un ve karışık tahıl tüketicilerinin, iki gruptaki (sırasıyla OR= 2,63 ve 2,73) tüketici olmayanlara kıyasla yüksek bir meme kanseri olasılığı kaydettiğini göstermektedir. Dolayısıyla bu sonuçtan rafine buğday tüketicisinin Meme kanseri ile pozitif ilişki kurabileceği sonucuna varıyorsunuz. Rafine buğday tüketimi, meme kanserine yatkınlığın artmasıyla ilgili nedensel bir parça olarak kabul edilebilir.

Aynı zamanda, tam tahıl tüketmeyen hastalarda meme kanserine karşı yüksek duyarlılık (OR = 4,15) ve çok yüksek (CI) görülmüştür çünkü beyaz un tüketimi, bireylerin meme kanserine karşı duyarlılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Çizelge 4.3 Çalışma gruplarında buğday türü tüketici ile meme kanseri sıklığı arasındaki ilişki

Karakteristik	Değişkenler	Hastalar (n=60)	Kontrol (n=40)	Test Sonucu		
		% Freq.	% Freq.	OR.	(%95 CI)	P - değeri
Beyaz un	Tüketiciler	26 (%43,3)	9 (%22,5)	2,63	1,07 - 6,48	0,03*

	Tüketici Olmayanlar	34 (%56,7)	31 (%77,5)	0,38	0,15- 0,93	
Karışık tüketim	Tüketiciler	14 (%23,3)	4 (%10,0)	2,73	0,83- 9,03	0,09
	----------			0,36		
	Tüketici Olmayanlar	46 (%76,7)	36 (%90,0)		0,11- 1,20	
Tam tahıl / kepek	Tüketiciler	20 (%33,3)	27 (%67,5)	0,24	0,10 - 0,56	0,001***

	Tüketici Olmayanlar	40 (%66,7)	13 (%32,5)	4,15	1,77- 9,74	
P -değeri ≤0,05 Anlamlı						

4.1.4 Beyaz un SELE gen polimorfizmi ile ilişkisi

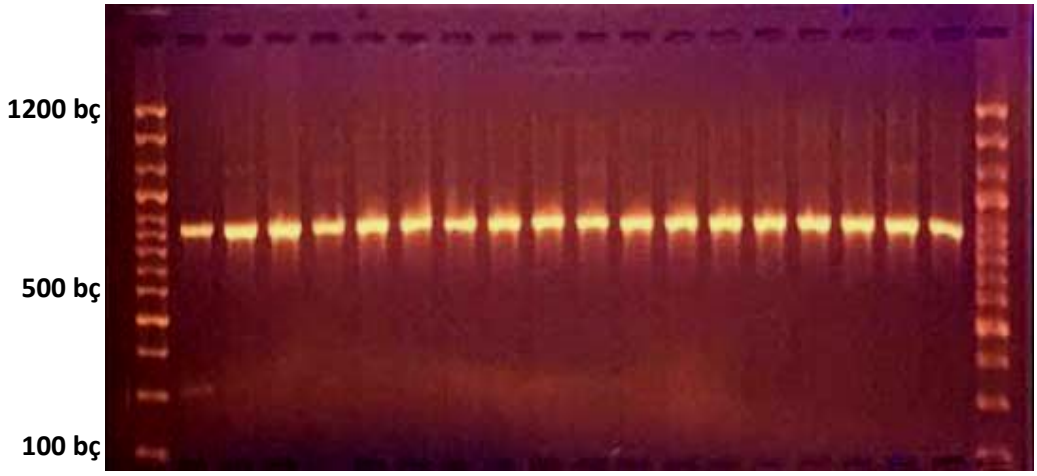
Göğüs kanseri hastalarında ve kontrolde SELE geninin genetik polimorfizmlerinin tespiti ve tam ve rafine buğday tüketimi ile ilgili olarak, PCR ürününün amplifikasyonu (970 bp) ve bir bilgisayar programı (Geneious Software Prime) kullanılarak analiz edilmesiyle rs5353 ve rs932307 polimorfizmleri bulundu. 11.1.5 (Auckland Yeni Zelanda) (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3). rs5353 polimorfizmindeki GG ve AG mutant genotipleri, tam tahıl tüketimi ile hem hastalarda (%10) hem de kontrolde (%07,5) düşük bir sıklık göstermiştir. rs932307 polimorfizmindeki TT ve CT mutant genotipleri, tam tahıl tüketimi olan hastalarda (%18,3) ve kontrolde (%05,0) düşük bir sıklık gösterdi ve bu mutant genotiplerin karışık tüketimde (%0,0) hastalarda ve kontrolde hiç görülmedi.

GG ve AG mutant genotiplerinde rs5353 polimorfizmi, hem hastalarda (% 35.0) hem de kontrollerde (% 15,0) rafine buğday tüketimi ile yüksek bir sıklık ve meme kanseri gelişme riski (OR = 3,05) gösterdi. Rs932307 polimorfizmindeki TT ve CT mutant genotipleri, rafine buğday tüketen hastalarda (% 31,7) ve kontrolde (% 10,0) daha

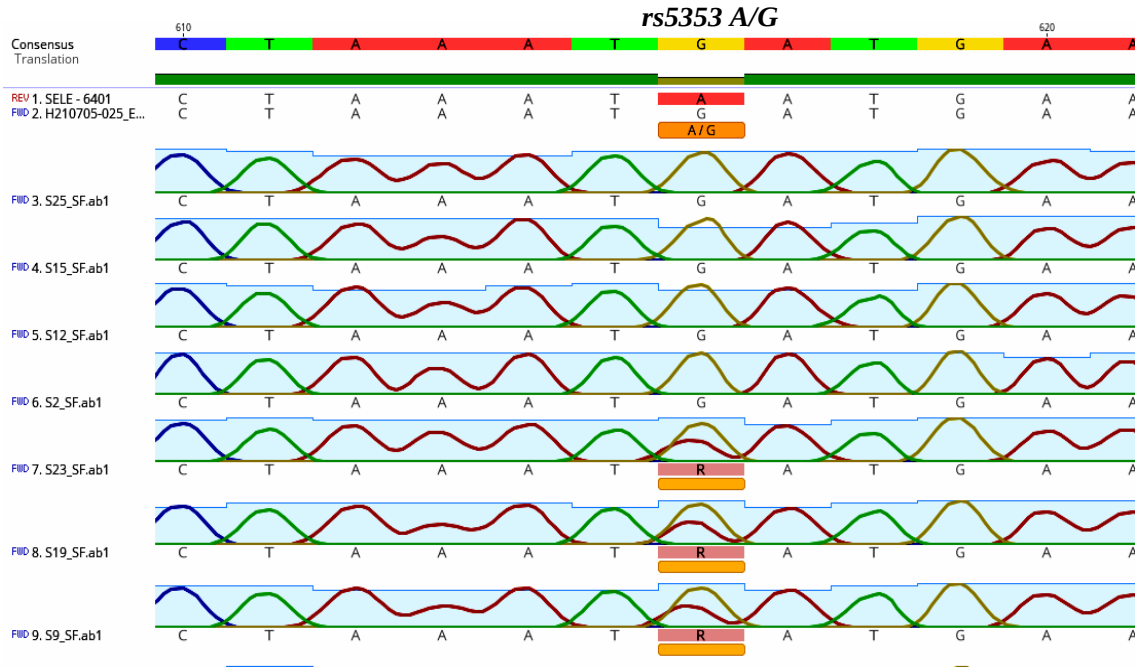
yüksek bir sıklık ve tam buğday tüketenlere göre meme kanseri gelişme riski (OR = 4,17) gösterdi. Burada, yukarıdaki her iki lokustaki tüm mutant genotiplerin, tüm çalışma kohortlarındaki GG+AG ve TT+CT'nin, etiyolojik bir faktör olarak meme kanseri ile ilişkili olduğu sonucuna vardık. Bu genotipleri taşıyan dişilerin herhangi birinde tam tahıllı buğday yerken bile hastalığa karşı daha duyarlı olabilir.

Yabani tip genotipler rs5353 AA ve rs932307 CC meme kanserine karşı koruyucu etki gösterirken, OR = tüm gruplarda birden az, yani vahşi tip AA ve CC genotiplerini taşıyan dişilerde meme kanseri gelişme riski yoktur. Bu genotipler, tam tahıl tüketen hastalarda (%90,0) ve kontrollerde (%92,5) daha yüksek bir sıklığa sahiptir (Çizelge 4.4).

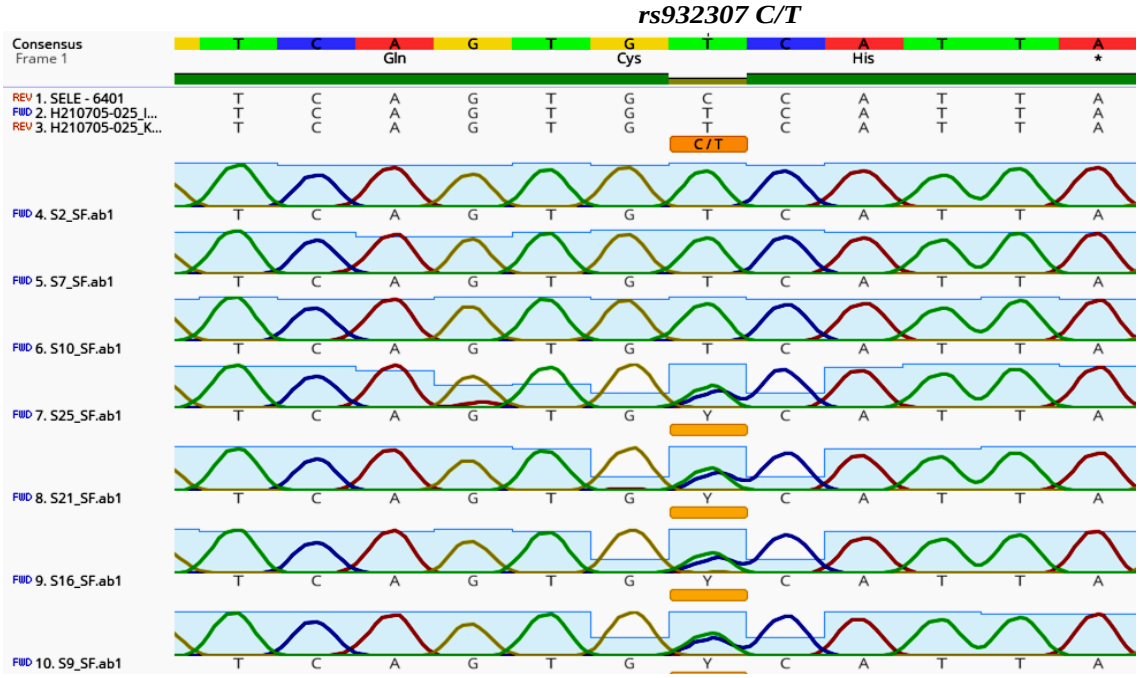
Bununla birlikte, bu AA ve CC yabani genotipleri, karışık buğday tüketimi ile meme kanseri riskinde farklılık gösterdi. Bu, karışık buğday tüketenlerin koruyucu bir genotipe sahip olduğu ancak koruyucu etkisini kaybettiği anlamına gelir. Rafine buğday tüketilip patojen hale getirildiğinde OR birden fazla olur (OR = 1,49).



Şekil 4.1 E-selektin geni (970 bç) için PCR ürünleri ile 2 saat boyunca 70 V'ta %2 agaroz jel üzerinde meme kanseri DNA örnekleri, DNA merdiveni = 100bç bu kuyuda (M) gösterilmiştir



Şekil 4.2 NCBI lokasyonunun referans dizilimi ile hizalandığında SELE geninin dizisi: meme kanseri hastalarında ve sağlıklı kontrolde AA'dan GG ve AG'ye ikame nükleotid gösterdi



Şekil 4.3 NCBI lokasyonunun referans dizilimi ile hizalandığında SELE geninin dizisi: meme kanseri hastalarında ve sağlıklı kontrolde CC'den TT'ye ve CT'ye ikame nükleotid gösterdi

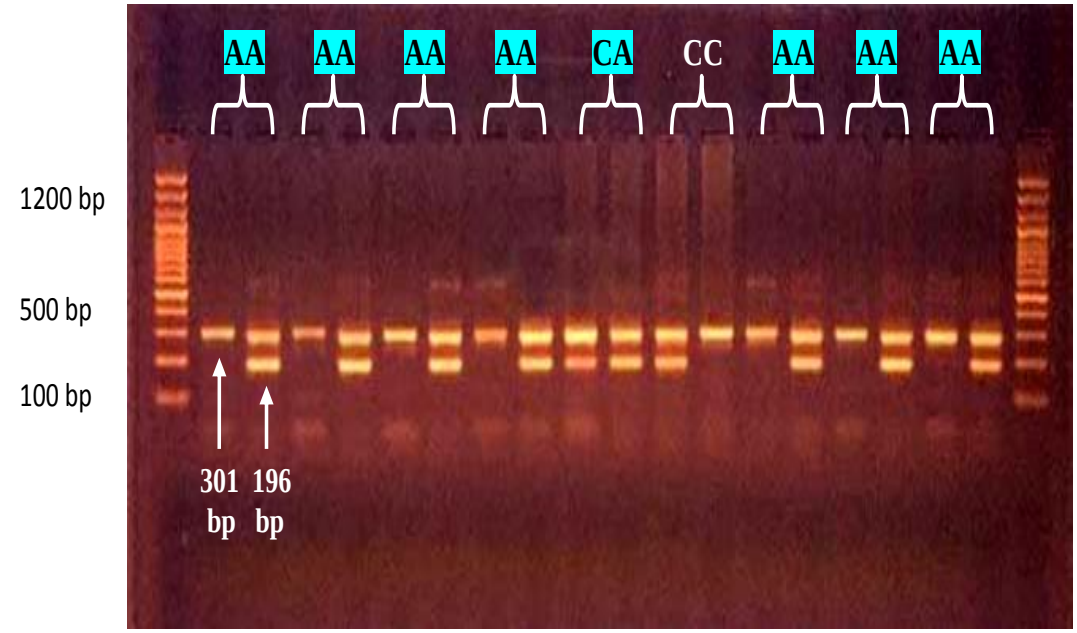
Çizelge 4.4 Buğday / SELE polimorfizmleri ile meme kanseri arasındaki ilişkinin analizi

Değişkenler		***RS5353 A/G*** **Hastalar (N=60)**	**Kontrol (N=40)**	**OR. CI %95**	***P* - *Değeri***
Beyaz un	**G/G+A/G**	21 (%35,0)	6 (%15,0)	3,05 (1,10-8,43)	0,03
	A/A	39 (%65,0)	34 (%85,0)	0,33 (0,12-0,90)	
Karışık tüketim	**G/G+A/G**	3 (%05,0)	0 (%00,0)	4,9 (0,24-98,08)	0,3
	A/A	57 (%95,0)	40 (%100)	0,20 (0,20-4,03)	
Tam tahıl/kepek	**G/G+A/G**	6 (%10,0)	3 (%07,5)	1,37 (0,32-5,82)	0,7
	A/A	54 (%90,0)	37 (%92,5)	0,73 (0,17-3,10)	
Değişkenler		***RS932307 C/T*** **Hastalar (N=60)**	**Kontrol (N=40)**	**OR, CI %95**	***P* - *Değeri***
Beyaz un	**T/T+C/T**	19 (%31,7)	4 (%10,0)	4,17 (1,29-13,4)	0,01
	C/C	41 (%68,3)	36 (%90,0)	0,24 (0,07-0,77)	
Karışık tüketim	**T/T+C/T**	0 (%00,0)	0 (%00,0)	0,00	0,8
	C/C	60 (%100)	40 (%100)	1,49 (0,03-76,82)	
Tam tahıl/kepek	**T/T+C/T**	11 (%18,3)	2 (%05,0)	4,26 (0,89-20,4)	0,07
	C/C	49 (%81,7)	38 (%95,0)	0,23 (0,05-1,12)	
P -değeri ≤0,05 Anlamlı					

4.2 IL-18 Geninin Genotipi

4.2.1 IL-18 -607C/A (rs1946518) SSP-PCR

Bu çalışma, rs1946518 polimorfizminin genotip ve alel frekanslarının hastalarda ve kontrol grubunda dağılımını analiz etmiştir. IL-18 geninin genetik polimorfizmi, meme kanseri hastalarında ve kontrolünde iki alele (T ve A) karşılık gelen üç genotip (CC, CA ve AA) ile sunulan -607C/A pozisyonunda (Şekil 4.4) incelendi. Her iki gruptaki genotip frekanslarının (H-W) dengesiyle uyumlu olmadığı, hasta ve kontrol gruplarında gözlenen ve beklenen frekanslar arasında ($\chi 2=3,16$ ve $\chi 2=16,5$) sırasıyla oldukça anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (Çizelge 4.3).



Şekil 4.4 Interleukin-18 -607(rs1946518) (C/A) gen polimorfizminin PCR-SSP ürün analizini gösteren agaroz jel elektroforezi görüntüsü. M: işaretçisi (1200-100bç) olduğunda, 196bç ürün boyutunda C veya A alelinin varlığı gözlemlendi. (CC) vahşi tip homozigot sadece C allelinde, (AA) mutant tip homozigot sadece A allelinde, (C/A) heterozigot hem C hem de A allelinde, dahili kontrol 301 bç'de gösterilmiştir. ürün boyutu

Çizelge 4.5 Hardy-weinberg dengesi IL-18 rs1946518'de beklenen genotip frekansları

Groups		**CC**	**CA**	**AA**	***C***	***A***	X^2
Hastalar genotipler	Observed no.	9	20	31	0,68	0,32	*3,16
	Expected no.	6,0	26,0	28,0	Algılanmadı		----
Kontrol genotipler	Observed no.	25	6	9	0,30	0,70	*16,5
	Expected no.	19,6	16,8	3,6	Algılanmadı		----
*χ2>3,84 Anlamlı							

Kontrol ile karşılaştırılan hastalar şunları ortaya çıkardı CC genotipi hastalarda anlamlı olarak azalmış bir sıklık gösterdi (% 15,0) ve kontrolde artan frekans (% 65,5) yüksek fark anlamlı (P = 0,0001), meme kanseri ile negatif ilişki nedeniyle önleyici fraksiyon (OR = 0,11). Ancak AA mutant genotip sıklığı hastalarda (% 51,7) kontrole (% 22,5) göre artmış ve fark anlamlıydı (P = 0,004); meme kanseri ile bu tür pozitif ilişki (OR =2,83). Ek olarak, CA heterozigot sıklığı da hastalarda (% 33,3) kontrole (% 15,0)

kıyasla artmış ve fark da anlamlıydı (P = 0,04), meme kanseri insidansı ile bu kadar pozitif bir ilişki (OR = 3,68).

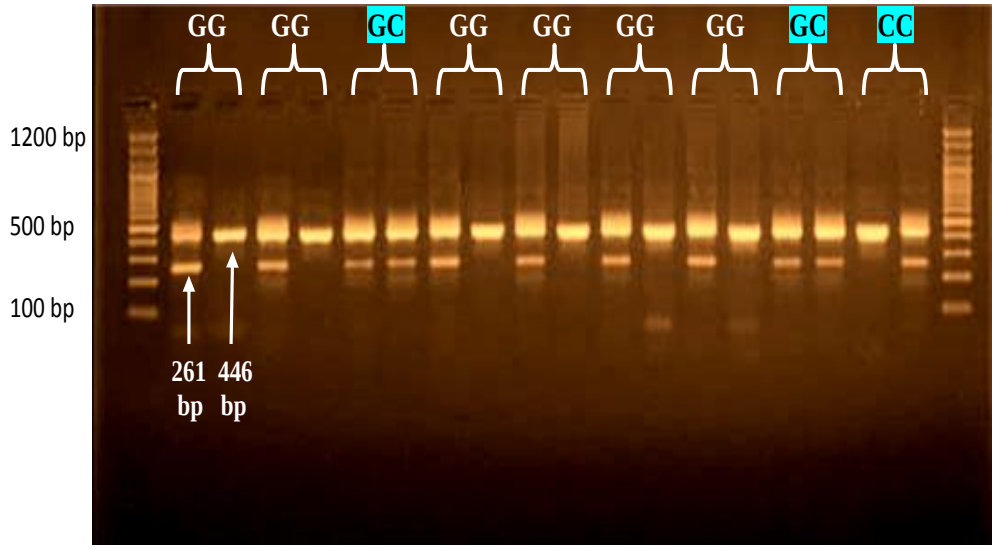
Alel frekansları ile ilgili olarak, C vahşi alel frekansı hastalarda (% 25,0) kontrole (% 38,7) kıyasla azalırken, A mutant alel frekansı hastalarda kontrole (% 75,0) kıyasla kontrole (% 61,3) göre artmıştır. Bununla birlikte, her iki varyasyon da yüksek önem taşıyordu (P = 0,0001), ancak bu ilişki meme kanseri insidansı olan C aleli için negatifti (OR = 0,19), ancak meme kanseri insidansı olan A aleli için pozitifti (OR = 5,03) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.6 Genotip dağılımı ve allel frekansı rs1946518 (-607C/A) meme kanseri hastaları ve risk tahmini ile kontroller

Gruplar Genotip	**Çalışma Grupları**		***OR* (*CI* %95)**	**Fisher Exact Testi ***	***P-Değeri***
	Hastalar (N= 60)	**Kontrol (N= 40)**			
C / C	9 (%15,0)	25(%62,5)	0,11 (0,04-0,28)	0,000	0,0001***
C / A	20(%33,3)	6 (%15,0)	2,83 (1,02-7,86)	0,061	0,040*
A / A	31(%51,7)	9 (%22,5)	3,68 (1,49-9,04)	0,003	0,004**
Alel dağılımı					
C n (%)	38(%31,7)	56(%70,0)	0,19 (0,11-0,36)	0,000	0,0001***
A n (%)	82(%68,3)	24(%30,0)	5,03 (2,72-9,30)	0,000	
P -değeri ≤0,05 Anlamlı NS: Anlamlı değil					

4.2.2 IL-18 -137G/C (rs187238) SSP-PCR

IL-18 geninin rs187238 genetik polimorfizmi ile ilgili olarak, iki allele (G ve C) karşılık gelen üç genotip (GG, GC ve CC) ile sunulan -137G/C pozisyonunda (Şekil 4.5) araştırıldı. Hastaların sonuçları beklenen (H-W) dengesi ile uyumluydu. Kontrol grubunda ise sonuçlar beklenen (H-W) dengesi ile uyumlu değildi ve gözlemlenen ve beklenen frekanslar arasında oldukça önemli bir fark vardı ($\chi 2=5,74$) (Çizelge 4.5).



Şekil 4.5 Interleukin-18–137(rs187238) (G/C) gen polimorfizminin PCR-SSP ürün analizini gösteren agaroz jel elektroforezi görüntüsü. Burada M: işaretleyici (1200-100bç), 261bç ürün boyutunda G veya C alelinin varlığı gözlendi. (GG) vahşi tip homozigot sadece G allelinde, (CC) mutant tip homozigot sadece C allelinde, (G/C) heterozigot ise hem G hem de C allelinde gösterildi. 446bç ürün boyutunda dahili kontrol

Çizelge 4.7 Hardy-weinberg dengesi IL-18 rs187238'de beklenen genotip frekansları

Gruplar		**GG**	**GC**	**CC**	***G***	***C***	X^2
Hastalar genotipler	Observed no.	20	26	14	0,45	0,55	0,93 NS
	Expected no.	18,2	29,7	12,2	Not detected		----
Kontrol genotipler	Observed no.	26	9	5	0,24	0,76	*5,74
	Expected no.	23,3	14,5	2,30	Not detected		----
*χ2>3,84 Anlamlı							

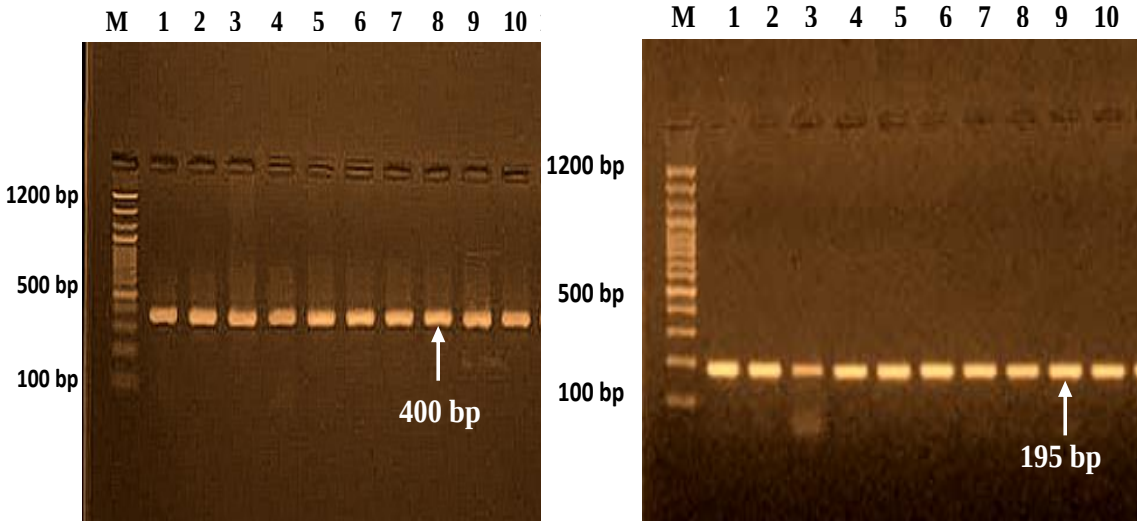
Bu pozisyon IL-18 -137G/C, hastaların sırasıyla kontrole göre %43,3 karşılık %22,5 daha yüksek GC genotip sıklığına sahip olduğunu buldu; bu anlamlı bir farktı (P = 0,04), meme kanseri insidansı ile pozitif bir ilişki vardı (OR = 2,63). Hem hastalarda hem de kontrolde CC genotip sıklığı anlamlı olarak azalırken (%23,3 ve %12,5), bu pozitif ilişkinin OR değeri (2,13) idi. Bu nedenle, G vahşi alel sıklığı hastalarda (% 55,0) ve kontrolde (% 76,2) anlamlı olarak artmıştır, anlamlılık farkı yüksek (P = 0,002) ve G alelinin meme kanseri insidansı ile negatif ilişkisi (OR = 0,38) ve C aleli için pozitif (OR = 2,36) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.8 Genotip dağılımı ve alel frekansı rs187238 (-137G/C) meme kanseri hastaları ve risk tahmini ile kontroller

Gruplar Genotip	Çalışma Grupları		*OR* (*CI* %95)	Fisher Exact Testi *	*P-Değeri*
	Hastalar (N= 60)	Kontrol (N= 40)			
G / G	20(%33,3)	26(%65,0)	0,27 (0,12-0,62)	0,002	0,002**
G / C	26(%43,3)	9(%22,5)	2,63 (1,07-6,48)	0,035	0,04*
C / C	14(%23,3)	5(%12,5)	2,13 (0,70-6,47)	0,203	0,180 NS
Alel dağılımı					
G n (%)	66(%55,0)	61(%76,2)	0,38 (0,20-0,71)	0,002	0,002**
C n (%)	54(%45,0)	19(%23,8)	2,63 (1,40-4,92)	0,03	
P -değeri ≤0,05 Anlamlı NS: Anlamlı değil					

4.3 E-selektin Analizinin Polimorfizmleri

PCR tekniği, 400bp ve 195bp uzunluğundaki gen üzerindeki iki bölgede E-selektin genini yükseltmek için bir termal (Applied Biosystems-USA) cihaz tarafından gerçekleştirildi (Şekil 4.6), gösterildiği gibi SELE geninin farklı pozisyonlarında dört polimorfizm bulundu (Çizelge 4.7), etidyum bromür ile boyanmış %2 agarozda jel elektroforezi ile doğrulandı, 2 saat boyunca 70 voltta elektriksel olarak doldurulduğu ve ultraviyole altında filme alındı (UV) ışık.



Şekil 4.6 SELE geni için PCR ürünleri (400 bç) ve 2 saat boyunca 70 V'ta %2 agaroz jel üzerinde (195 bç), DNA merdiveni 100bç bu kuyuda (M) gösterilmektedir

Çizelge 4.7 Küresel gen bankaları NCBI ve DDBJ'de öğrenci ve danışmanlar tarafından kaydedilen SELE gen polimorfizmlerinin bilgileri ve konumları

SNP	NUMARA	GEN (ID)	SNP TO KAYNAK GEN	ETKI
rs5353 A>G	OM_273722.1	SELE (6401)	F	N/A
rs932307 C>T	LC_700332.1	SELE (6401)	F	N/A
Protein	BDH16359.1	SELE (6401)	F	UNG24102.1 amino acids

4.3.1 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5367 T>C

Bu çalışma, rs5367 polimorfizminin genotip ve alel frekanslarının hasta ve kontroldeki dağılımını analiz etmiştir (Çizelge 4.8A). Hem meme kanseri hastalarında hem de sağlıklı kontrollerde bu polimorfizm, iki alele (T ve C) karşılık gelen üç genotip (TT, CC ve TC) gösterdi (Şekil 4.7A). Hasta (Ki-Kare $\chi 2 = 2,7$) veya kontrol (Ki-Kare $\chi 2 = 0,2$) gruplarında gerçek ve tahmin edilen frekanslar arasında ve H-W dengesine göre her iki grupta da genotip frekansları arasında anlamlı bir fark yoktu..

TT vahşi homozigot genotip sıklığı da kontrolde negatif ilişkisi olan OR 0,18 olan hastalardan (%86,7'ye karşılık %53,3) anlamlı derecede yüksekti. CC mutant genotipi hastalarda ve kontrol grubunda anlamlı olarak hiç görülmedi (%0). Bununla birlikte, TC heterozigot genotip sıklığı hastalarda (%46,7) kontrolden (%13,3) daha yüksekti ve bu genotipin ilişki değeri meme kanseri insidansı ile yüksekti (OR, 5,70). Fark Fisher'ın olasılığına göre istatistiksel olarak anlamlıydı (0,01). Hastalarda T alel sıklığı kontrole göre daha düşüktü (%76,7'ye karşılık %93,3), C alel sıklığı ise daha yüksekti (sırasıyla%23,3'e karşılık % 6,70). Her ikisi için de T aleli (OR, 0,18) ve C aleli (OR, 4,25) ile Fisher'ın olasılığı (0,02) arasında pozitif bir ilişki bulundu (Çizelge 4.9A).

4.3.2 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5368 C>T

Bu çalışma aynı zamanda rs5368 polimorfizminin hasta ve kontroldeki genotip ve alel frekans dağılımlarını da incelemiştir (Çizelge 4.8B). Bu polimorfizm, meme kanseri hastalarında ve kontrollerde iki alele (C ve T) uyan üç genotipe (CC, TT ve CT) yol açtı (Şekil 4.7B). Hastalarda veya kontrollerde (sırasıyla $\chi 2$ =0.4 ve $\chi 2$ =0.03) gerçek ve tahmin edilen frekanslar arasında anlamlı bir fark yoktu ve her iki gruptaki genotip frekansları H-W dengesi ile tutarlıydı.

Negatif korelasyonlu (OR, 0.03) hastalarla (%33.3) karşılaştırıldığında, kontrol popülasyonunda (%90.0) CC vahşi homozigot genotiplerin prevalansı önemli ölçüde daha fazlaydı. TT mutant genotipi, pozitif bir ilişki (OR, 6,90) olan hastalarda kontrol grubuna göre (13,3% karşılık 0%) anlamlı olarak daha az yaygındı. Ancak CT heterozigot genotip sıklığı hastalarda (53,3%) kontrole göre (10,0%) anlamlı olarak yüksekti ve bu negatif ilişkinin büyüklüğü Fisher'ın olasılığına göre (0,01) anlamlı olarak (OR, 5,70) idi. Hastalarda C alel sıklığı kontrole göre daha düşüktü (60,0% karşılık 96,7%), T alel sıklığı ise daha yüksekti (sırasıyla 40,0% karşılık 3,30%). C aleli pozitif ilişki sergilerken (OR, 0.05) T aleli negatif ilişkiye sahipti (OR, 19.3). Her iki varyasyon da Fisher'ın olasılığına göre yüksek önem taşıyordu (0,0001) (Çizelge 4.9B).

4.3.3 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5361 T>G

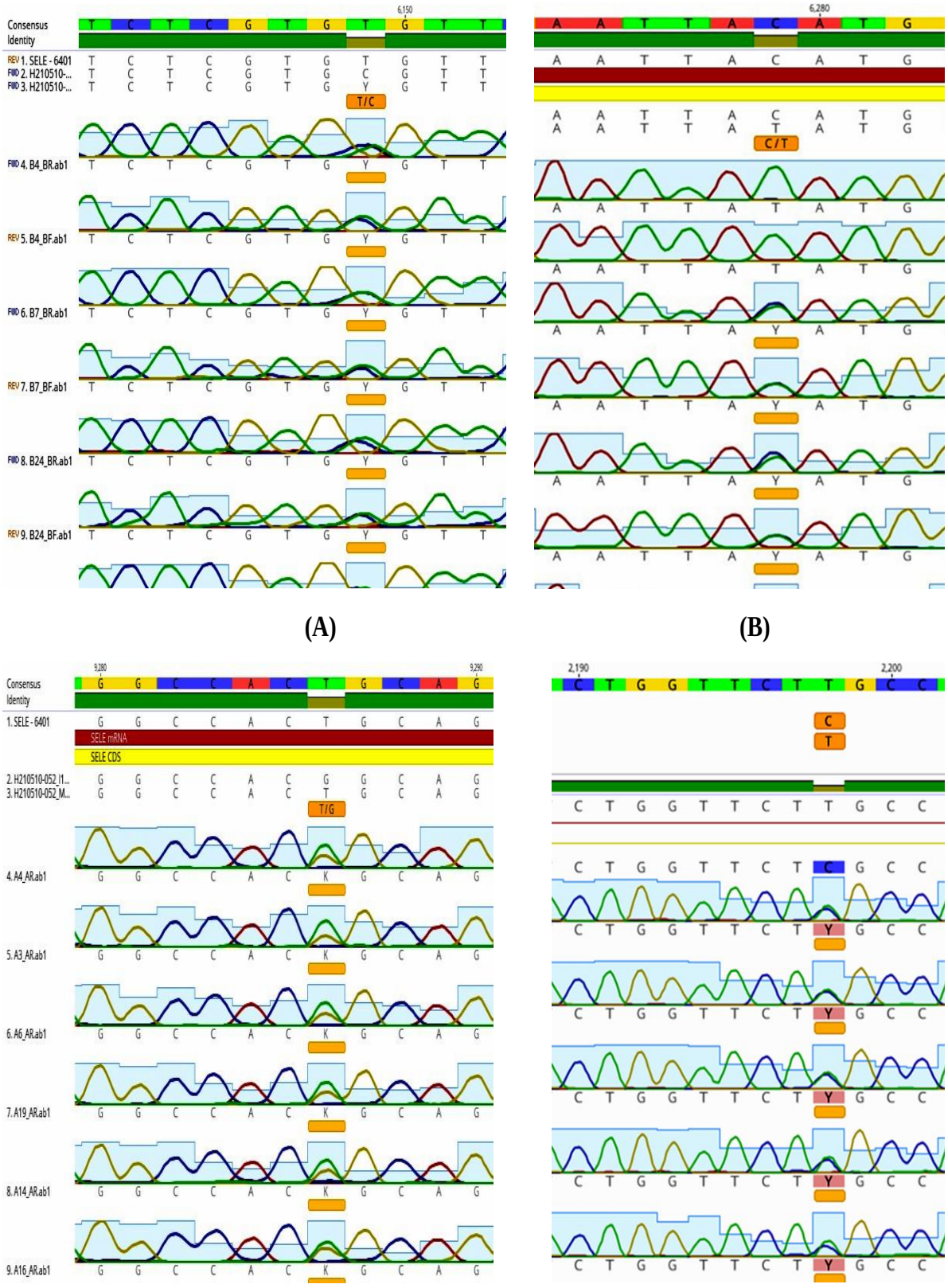
SELE geninin genetik polimorfizmi rs5361 pozisyonunda araştırıldı ve iki alele (T ve G) karşılık gelen üç genotip (TT, TG ve GG) ile sunuldu (Şekil 4.7C). Hastalar ve kontrol sonuçları beklenen H-W dengesi ile uyum içindeydi ve hastalarda gözlenen ve beklenen frekanslar ($\chi 2$=1,2) ile kontrol ($\chi 2$=0,08) arasında anlamlı bir fark yoktu (Çizelge 4.8C).

SELE genindeki rs5361 pozisyonunda, hastalar TG genotipinde kontrolden anlamlı derecede daha yüksek bir frekansa sahipti (%33,3'e karşılık % 9,0; OR 4,50) ve Fisher'ın olasılığına göre fark istatistiksel olarak anlamlıydı (0,05). Buna karşılık, hastalarda ve kontrollerde TT vahşi genotipinin prevalansında anlamlı bir fark vardı (%66.7 vs %91.0). Sonuç olarak, G alelinin frekansı, hastalarda (sırasıyla %16,7'ye karşı %5,0) kontrollerden önemli ölçüde daha yüksekti ve bu, Fisher'in olasılığı için oldukça anlamlıydı (0,04). G aleli pozitif bir ilişki gösterirken (OR, 3.83), T aleli negatif bir ilişki gösterdi (OR, 0.30) (Çizelge 4.9C).

4.3.4 Varyasyon bölgesinde SELE genindeki alellerin polimorfizm dağılımı ve sıklığı ID: rs5362 T>C

Ek olarak, bu çalışmada hem hastalarda hem de kontrolde rs5362 polimorfizminin genotip ve alel frekans dağılımları araştırılmıştır (Çizelge 4.8D). Kontrol meme kanseri hastalarında polimorfizm, iki alele (T ve C) karşılık gelen genotipler (TT, CT ve CC) üretti (Şekil 4.7D). Her iki gruptaki genotip frekansları H-W dengesi ile uyumluydu ve ne kontrol grubu ne de hastalar gözlemlenen veya beklenen frekanslarda anlamlı farklılıklar göstermedi (sırasıyla $\chi 2 = 0.13$, ve $\chi 2 = 0.24$)..

Oysa, SNP rs5362 ile hastalar, kontrol grubundan (%43,3'e karşı %16,7) kıyasla, pozitif ilişkilendirmeyle (OR, 3,80) önemli ölçüde daha yüksek TC genotip sıklığına sahipti ve fark, Fisher olasılığına dayalı olarak istatistiksel olarak anlamlıydı (0,04). Buna karşılık, TT vahşi tip genotipinin sıklığı, hastalarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşüktü (%50.0'a karşı %83.3; OR 0.20). CC mutant homozigot genotipinin sıklığı, hastalarda (%6.70) kontrolden (%0) anlamlı olarak daha yüksekti ve pozitif bir korelasyon vardı (OR, 5.40). Bu nedenle, C alelinin frekansı hastalarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla %28,3'e karşı %8,30), bu da Fisher olasılığı için oldukça anlamlıdır (0,008). C aleli için pozitif bir ilişki bulundu (OR, 4.30) ve T aleli için negatif bir ilişki bulundu (OR, 0.20) (Çizelge 4.9D).



Şekil 4.7 Meme kanseri hastalarında SELE gen dizinin ve sağlıklı kontrolün NCBI'deki referans dizilerle karşılaştırılması

Çizelge 4.9 Hardy-weinberg dengesi SELE geninde beklenen genotip frekansları

4-8A	**Frekanslar SNP rs5367**						
Gruplar		TT	TC	CC	*T*	*C*	X^2
Hastalar	Observed no.	16	14	0	0,77	0,23	2,7 NS
	Expected no.	17,6	10,7	1,6	Not detected		----
Kontrol	Observed no.	26	4	0	0,93	0,07	0,2 NS
	Expected no.	26,1	3,7	0,1	Not detected		----
4-8B	**Frekanslar SNP rs5368**						
Gruplar		CC	CT	TT	*C*	*T*	X^2
Hastalar	Observed no.	10	16	4	0,60	0,40	0,4-NS
	Expected no.	10,8	14,4	4,8	Not detected		----
Kontrol	Observed no.	28	2	0	0,97	0,03	0,03-NS
	Expected no.	28,0	1,9	0,0	Not detected		----
4-8C	**Frekanslar SNP rs5361**						
Gruplar		TT	TG	GG	*T*	*G*	X^2
Hastalar	Observed no.	20	10	0	0,83	0,17	1,2 NS
	Expected no.	20,8	8,3	0,8	Not detected		----
Kontrol	Observed no.	27	3	0	0,95	0,05	0,08 NS
	Expected no.	27,1	2,9	0,1	Not detected		----
4-8D	**Frekanslar SNP rs5362**						
Gruplar		TT	TC	CC	*T*	*C*	X^2
Hastalar	Observed no.	15	13	2	0,72	0,28	0,13 NS
	Expected no.	15,4	12,2	2,4	Not detected		----
Kontrol	Observed no.	25	5	0	0,92	0,08	0,24 NS
	Expected no.	25,2	4,6	0,2	Not detected		----
*$\chi 2$>3,84 Anlamlı							

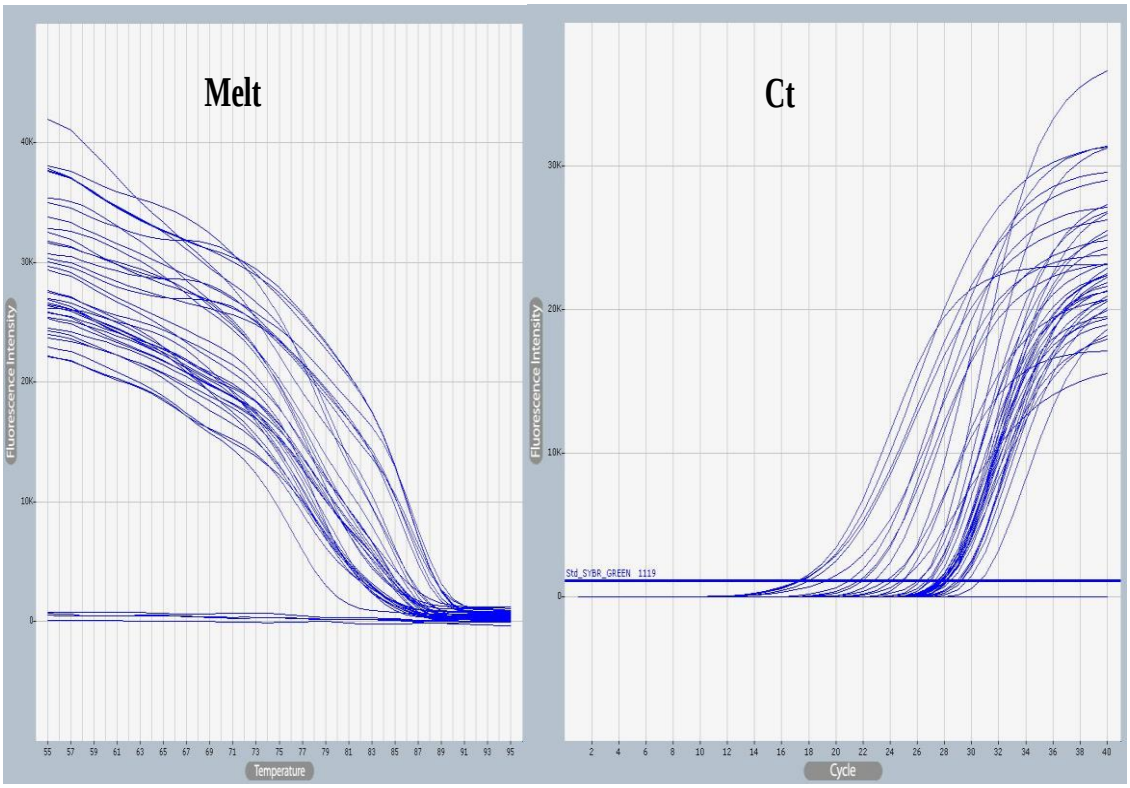
Çizelge 4.10 Meme kanseri hastaları ve kontrolde SELE genindeki çeşitli SNP genotiplerinin ve alel sıklığının dağılımı

Gruplar Genotip	Hastalar (G1)		Kontrol (G2)		OR (CI %95)	Fisher Exact Testi *	P-Değeri
	n=60	%	n=40	%			
5-9A	**SELE rs5367 Genotip**						
T / T	16	%53,3	26	%86,7	0,18 (0,05-0,62)	0,01	0,008**
T / C	14	%46,7	4	%13,3	5,70 (1,59-20,33)	0,01	0,007**
C / C	0	% 0	0	% 0	------	NS	NS
Alel							
T	46	%76,7	56	%93,3	0,23 (0,07-0,76)	0,02	0,01*
C	14	%23,3	4	%6,70	4,26 (1,3-13,8)	0,02	
5-9B	**SELE rs5368 Genotip**						
C / C	10	%33,3	28	%90,0	0,03 (0,01-0,18)	0,0001	,0001***
C / T	16	%53,3	2	%10,0	16,3 (3,2-77,59)	0,0001	0,005**
T / T	4	%13,3	0	% 0	6,90 (0,35-136,8)	0,05	0,20 NS
Alel							
C	36	%60,0	58	%96,7	0,05 (0,01-0,23)	0,0001	,0001***
T	24	40,0%	2	%3,30	19,3 (4,3-86,8)	0,000	
5-9C	**SELE rs5361 Genotip**						
T / T	20	%66,7	27	%91,0	0,22 (0,05-0,91)	0,05	0,04*
T / G	10	%33,3	3	%9,0	4,50 (1,1-18,50)	0,05	0,03*
G / G	0	% 0	0	% 0	------	NS	NS
Alel							
T	50	%83,3	57	%95,0	0,30 (0,07-1,01)	0,07 NS	0,05*
5-9D SELE rs5362 Genotıp	10	%16,7	3	%5,0	3,83 (1,0-14,58)	0,04	
T / T	15	%50,0	25	%83,3	0,20 (0,06-0,66)	0,007	0,008**
T / C	13	%43,3	5	%16,7	3,80 (1,2-12,7)	0,04	0,02*
C / C	2	%6,70	0	%0	5,40 (0,24-116,3)	0,4 NS	0,3 NS
Alel							
T	43	%71,7	55	%91,7	0,20 (0,08-0,67)	0,008	0,007**
C	17	%28,3	5	%8,30	4,30 (1,5-12,72)	0,008	
P -değeri ≤0,05 Anlamlı NS: Anlamlı değil							

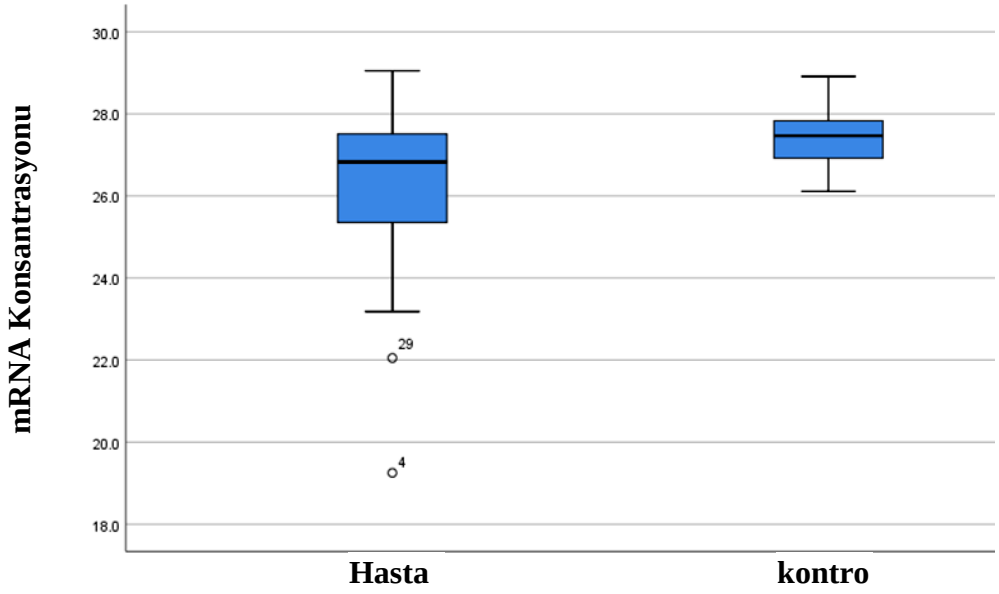
4.4 IL-18 Gen Ekspresyonu Kantifikasyonu

İki grup kontrol ve hastadan alınan örnekler için 100 kanın gen ekspresyonu ölçüldü. Bu sonuçlar, IL-18 geninin ekspresyonunun sağlıklı kadınlarda düşük olduğunu, meme kanseri hastalarının ise yüksek gen ekspresyonuna sahip olduğunu göstermiştir. Hastaların (Ct) değerinde kontrole göre anlamlı fark bulundu (P=0,04), meme kanseri hastalarında mRNA'nın gen ekspresyonunun (3,31) kontrol grubuna göre (1,0) üç kat daha yüksek olduğunu gösteriyor (Çizelge 4.10, Şekil 4.8, Şekil 4.9).

Hasta grubunda IL-18 için Bt değeri ortalama ± SD 25,90±0,55 ile 22,0 ile 30,7 arasındadır. Kontrol grubunda ortalama ± SD 27,30±0,36 ile 24,1 ile 28,02 arasında tespit edilmiştir.



Şekil 4.8 qPCR örnekleri kullanılarak amplifiye edilen IL-18 geni. ct değerleri 18 ila 31 arasında değişiyordu ve Erime sıcaklığı 25°C ila 55°C arasında değişiyordu, Fotoğraf doğrudan qPCR makinesinden elde edildi



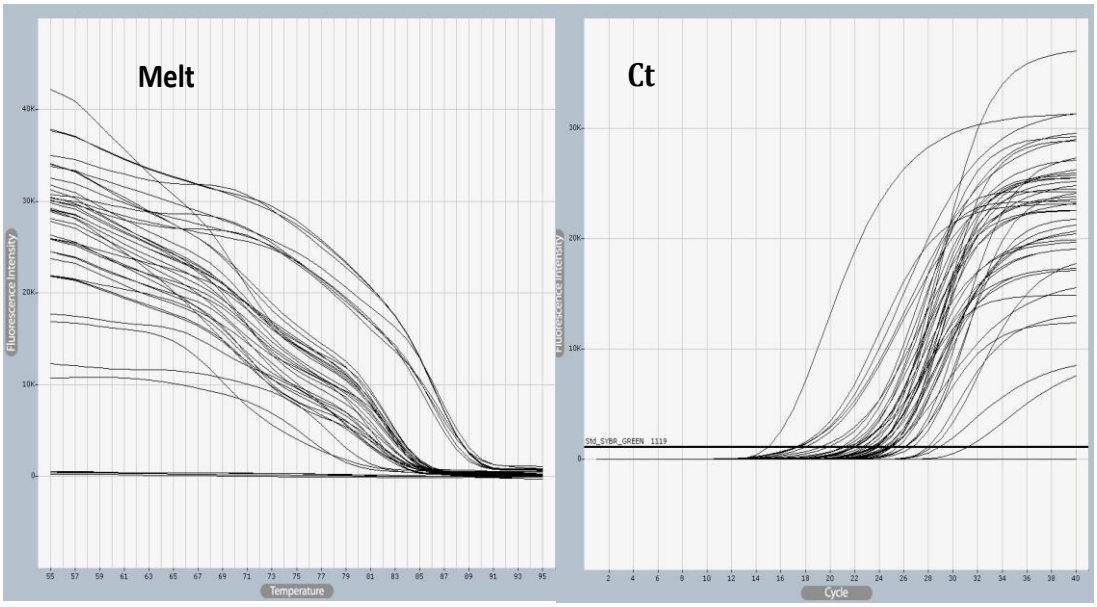
Şekil 4.9 Kontrol ve çalışma grupları arasında konsantrasyon RNA karşılaştırması

Çizelge 4.11 Çalışma grupları arasında IL-18 gen ekspresyonunun değerlendirilmesi

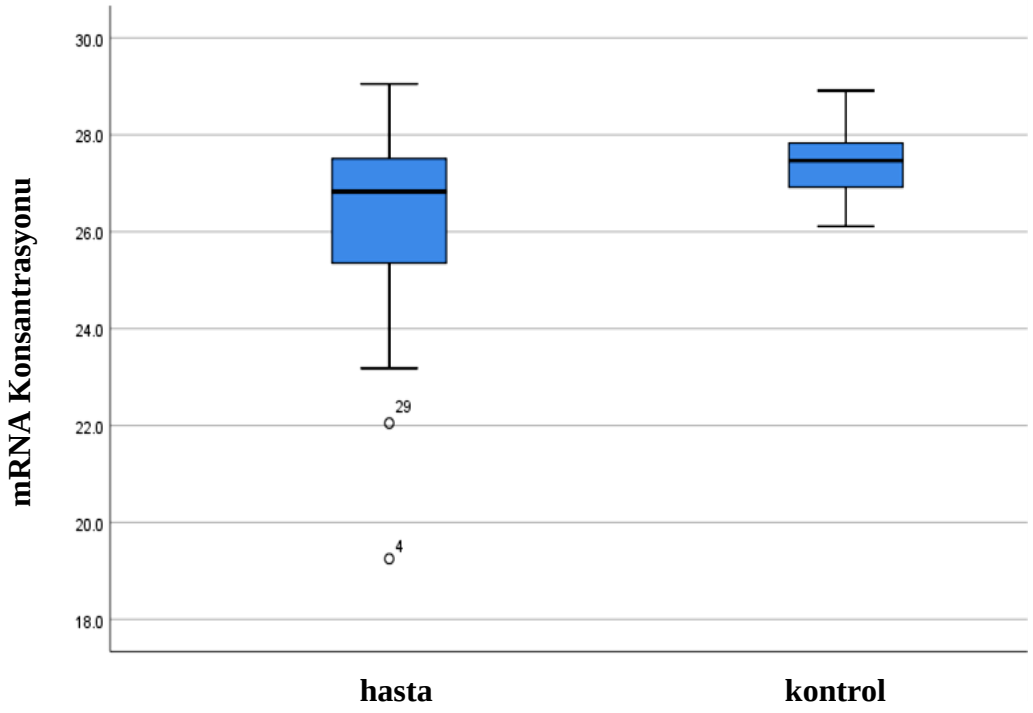
Group	Mean ± SD Ct Değer	Menzil	Δct	Gen Ekspresyonunun Katlanması
Hasta grubu (n – 60)	25,90±0,55	22,0 to 30,7	-2,09	3,31
Kontrol grubu (n – 40)	27,30±0,36	24,1 to 28,02	-0,29	1,0
P-değeri 0,03				

4.5 SELE Gen Ekspresyonu Kantifikasyonu

Bu veriler, meme kanseri hastalarında SELE-gen ekspresyonunun daha yüksek olduğunu ve kontrolde en düşük ekspresyonun olduğunu gösterdi; Bu, meme kanseri hastalarında kontrol (1,01) ile karşılaştırıldığında gen ekspresyon değerinde (2,06) 2 kat artış oldu. Bu bulgular, hasta grubunun en yüksek mRNA kopya sayısına sahip olmasıyla açıklanabilir (Şekil 4.10, Şekil 4.11). Hasta grubunda Ct değerleri 19,33 ile 26,27 arasında değişmekte olup, ortalama 26,27'dir. Kontrolde Ct değerleri 26,13 ile 28,02 arasında değişmekte olup, ortalama 27,43'tür. Çizelge 4.11'e göre bu gruplar arasında SELE'nin ortalama Ct değerinde anlamlı fark vardı (P=0,02).



Şekil 4.10 qPCR örnekleri kullanılarak amplifiye edilen SELE geni. ct değerleri 18 ila 31 arasında değişiyordu ve Erime sıcaklığı 25°C ila 55°C arasında değişiyordu, Fotoğraf doğrudan qPCR makinesinden elde edildi



Şekil 4.11 Kontrol ve çalışma grupları arasında konsantrasyon RNA karşılaştırması

Çizelge 4.12 Çalışma grupları arasında SELE gen ekspresyonunun değerlendirilmesi

Group	Mean ± SD CT Değer	Menzil	ΔCT	Gen Ekspresyonunun Katlanması
Hasta grubu (n – 60)	26,27±0,39	19,3 to 29,1	-1,01	2,06
Kontrol grubu (n – 40)	27,43±0,30	26,1 to 28,02	0,36	1,01
P-değeri 0,02				

4.6 Tartışma

4.6.1 Meme kanseri ile ilişkili risk faktörleri

Mevcut vaka kontrol çalışmasında, Iraklı bir kadın popülasyonunda meme kanseri için çeşitli risk faktörleri belirledik. İlgili meme kanseri risk değişkenleri adet döngüsü, yaş, sigara içme, VKİ, ve genetik yatkınlığı içerir. 25 kg/m2 BMI, daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu süreçler, yağ dokusunda testosteronun östrojene dönüşümünü, kanser ve inflamasyon için metabolik risk faktörlerini ve BRCA1 gibi genlerdeki epigenetik değişiklikleri içerir. 4 ila 5 kat daha fazla hastalık riski, ailede meme kanseri öyküsü ile ilişkilendirilmiştir, bu da önemli bir kalıtsal bileşene ve muhtemelen belirli genlerle daha güçlü bağlantılara işaret etmektedir. Bir epidemiyolojik araştırma (CGHFBC 2012), geçmişte birinci ve ikinci derece akrabaların varlığının riskin %80 oranında arttığını ortaya çıkardı. Meme kanserinin menopoz yaşı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Hunter *et al*. 1997). İkinci keşif hala en iyi şekilde, yumurtalıklar aktif olarak yumurta üretirken meydana gelen hormonal sinyallerle açıklanmaktadır (Clavel-Chapelon 2002). Emzirmenin meme kanserini önlemedeki rolü de tartışılmıştır (Hosseinzadeh *et al*. 2014).

4.6.2 Buğday tüketimi ve risk faktörü

Bu çalışma, beyaz ekmeğin meme kanseri hastalarında kontrol grubuna göre en yüksek tüketim oranını kaydettiğini ve rafine buğday beyazı tüketiminin Iraklı kadınlarda meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu gösterdi (OR değeri 2,63). Çünkü beyaz un, tüketimi hastalara göre büyük ölçüde kontrol gösteren ve hastalıktan

koruyucu rol oynayan tam buğday tanelerinin aksine, sık tüketilmesi nedeniyle toplum üzerinde sağlıksız bir etki yapmış olabilir.Tam tahıllı gıda maddeleri, doğal güvenlikleri nedeniyle çeşitli popülasyonlarda yaygın ve uzun süreli kullanım için çekici ve iyi bir seçenektir. Ayrıca, kepekli tahıl / buğday tüketimi, önceki çalışmalarda daha düşük meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (Farvid *et al.* 2016). Yunanistan'da yapılan bir araştırma, haftada yedi defadan fazla tam buğday yemenin 44 ila 68 yaş arasındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığını gösterdi (Mourouti *et al.* 2015). İran nüfusu üzerine yapılan bir başka araştırma, tam tahıllı ekmek gibi dirençli nişastada yüksek gıdalar yemenin, 25 ila 65 yaş arasındaki kadınlarda meme kanseri riskini en aza indirebileceğini öne sürdü (Tajaddini *et al.* 2015). Dahası, tam tahıl yemek meme kanseri riskini yüzde 47 oranında azaltmaktadır, ancak tam tahıllı gıda tüketimi ve diğer adipozite ile ilişkili karsinomlar arasında net bir bağlantı yoktur (Makarem *et al.* 2018).

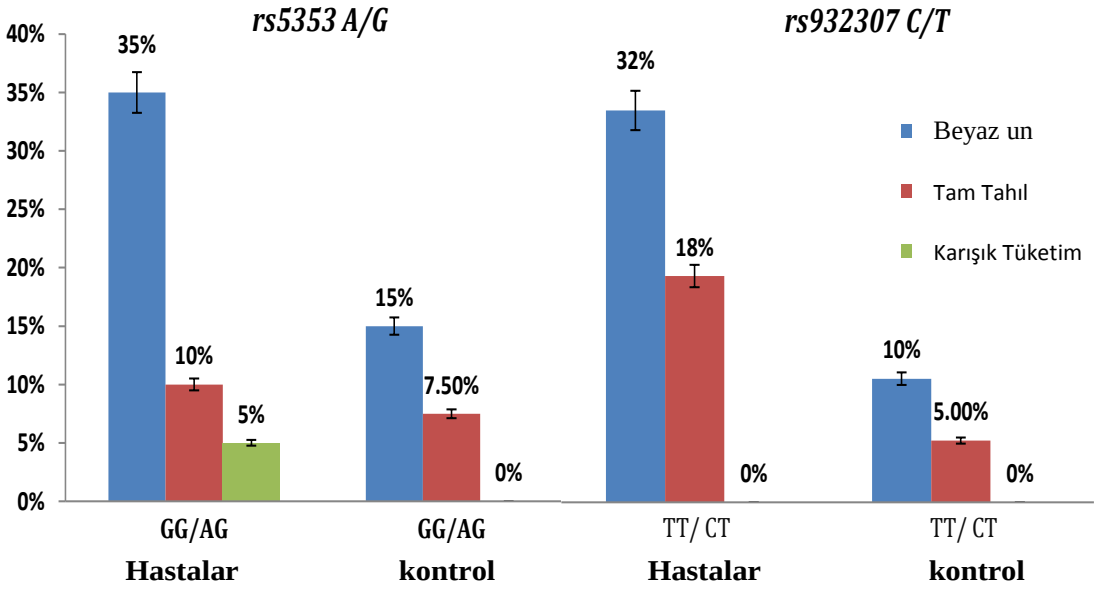
Mevcut iki SNP rs5353, meme kanseri hastaları ile farklı buğday türlerinin tüketimi ile kontrol arasında anlamlı bir farklılık göstermiştir (Şekil 4.12). GG ve AG genotipleri meme kanseri hastalarında beyaz un tüketimi ile kontrole kıyasla en yüksek sıklığı kaydetti, Bu rs5353 polimorfizminin meme kanseri gelişimindeki rolünü gösterir, çünkü kontrol gruplarında daha düşük bir GG / AG genotipi sıklığı gözlenmiştir (%15). Ayrıca, rs932307 pozisyonundaki (TT / CT) genotip sıklığı, hastalarda beyaz un tüketimi ile kontrole kıyasla artmıştır. Bir gözlem, rs932307 polimorfizminin hastalıktaki rolünü vurgulayabilir. CC genotipi kontrol grubunda en yüksek sıklığı %90 olarak Çizelge 4.2'deki gibi göstermiştir. Beyaz un tüketimi olan hastalarda rs5353 ve rs932307 pozisyonlarında yüksek sıklık bulundu, bu durumda hastalığın ilerlemesini açıklayabilir; beyaz buğday tüketimi, SNP polimorfizmleri ile meme kanseri insidansı arasındaki riskli ilişkiyi aktif hale getirebilir.

Şekil 4.12'deki sonuç, Sele'nin mutant genotipinin hastalık gelişimine katkıda bulunduğunu vurgulayan Asya popülasyonu hakkında daha önce yapılan bir çalışmada elde edilen sonuçlarla aynı fikirde değildir (Kaur *et al.* 2006). Bununla birlikte, polimorfizmle ilgili mevcut çalışma sonuçları, önceki Irak çalışmasına göre, SELE gen SNP'lerinin heterozigot genotipinin diyabetik Mellitus hastaları için risk oluşturabileceğini öne sürdü (Alzubadiy *et al.* 2019). Bir başka Irak araştırması, farklı

SELE gen SNP'lerinden heterozigot genotiplerin Irak popülasyonunda Diabetes Mellitus Tip 2 hastalığı için riskli bir genotip olabileceğini vurgulamaktadır (Salman *et al.* 2017), bu nedenle, meme kanseri için SELE geninde riskli bir genotip olabilir.

Genotipin buğday tüketimi ile ilişkisi ters dağılım göstermiştir (Şekil 4.12). Rafine beyaz buğday tüketmek, mutant genotipin daha sık görülmesini sağlar.

Emsal araştırmalar, ağır kepekli ve kepek / çavdar yemeyi izleyen kişilerde tümör nekroz faktörü ve SELE konsantrasyonunun daha düşük olduğunu göstermiştir. Meslektaşları ile birlikte, çok fazla kepekli ve kepek yiyen kadınların daha düşük TNF-R2 seviyelerine sahip olduğunu buldu. Bu gözlem temelli bir araştırmaydı ve kaydedilen tam tahıl alımı büyük ölçüde buğdaydıdı (Qi *et al.* 2006). Ayrıca Zamaratskaia vd. (2020)'de TNF-R2 & SELE seviyelerini buldular ve endostatin, selüloz eklenmiş işlenmiş buğday ürünlerine kıyasla tam tahıl / kepek tüketiminden sonra daha azdı. Genel olarak, (tahıl / kepek) diyet ve endotel disfonksiyon göstergeleri arasındaki ilişki hakkında veri kıtlığı vardır ve eşit olmayan sonuçlardan bahsedilmiştir. Örneğin, Qi vd. (2006), tam tahıl / kepek ile beslenme lifi diyeti ve SELE arasında bir bağlantı gözlemlememişlerdir, ancak De Mello vd. (2011), yutulduktan sonra bozulmuş glikoz metabolizması olan popülasyondaki SELE seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Balık yağı ve kepekli tahıl tüketiminin de SELE geni ile ilişkili olduğu bulundu. Çünkü tam buğdayda iyi karbonhidrat tüketmek, diyet lifi ve şeker içerdiğinden insan sağlığı için iyidir. Tam tahıl ve tahıl lifi tüketimi, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi hastalık riskini azaltabilir. Tam buğday tüketmenin etkisi bağışıklık hücrelerini güçlendirmede faydalıdır (Omar 2020). Ayrıca, bazı sitokin genotiplerinin buğday türleri tüketimi ile anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur bu polimorfizm, İnterlökin-18 geninin yanıtlardaki düzenleyici rolünü etkileyerek hastalığın gelişimine katkıda bulunur (Gao *et al.* 2020). Rafine nişastalarda yüksek diyet düzenleri doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive edebilir ve SELE seviyelerini artırabilir (Casas *et al.* 2014).



Şekil 4.12 Buğday tüketiminin meme kanseri hastalarında SELE geninin mutant genotipleri üzerindeki etkileri

4.6.3 IL-18'de alel sıklığı ve polimorfizm

Bu çalışmada IL-18 geninin iki SNP'nini (-607C/A ve -137G/C) araştırıldı. Hastalar ve kontrol grubu, -607C/A mutant genotipinde Hardy-Weinberg dengesinden farklılık gösterdi. Bu farklılık, Irak Arap toplumunda akrabalar arası evlilik nedeniyle meme kanserli hastalarda ve kontrollerde bu genotipin sık görülmesi ve genotipin aralarında kalıtım yoluyla geçmesinden kaynaklanıyor olabilir (Almohaidi *et al.* 2021).

Ancak kontrol grubundaki -137G / C mutant genotipi (H-W) dengesi ile farklıydı, gözlenen ve beklenen frekanslar arasında anlamlı bir fark vardı (ki-kare $\chi 2 = 5{,}74$), aksine (H-W) hastalarla dengede idi. Bu SNP, Irak popülasyonunda ortak bir genotip olarak kabul edilebilir. Yabani G aleli, meme kanserine karşı koruyucu bir duyarlılığa sahipken, mutasyona uğramış C aleli, bu genotipi taşıyan kişilere bağlı olarak hastalık insidansına karşı hassastır.

Meme kanserli hastalar ve sağlıklı kontroller, bu SNP'ler için önemli ölçüde farklı genotiplere ve alellere sahiptir. Bu çalışma, IL-18 -607 (CA ve AA) genotiplerinin meme kanseri hastalarında en yüksek IL-18 sıklığını kaydettiğini ve her iki genotipin de

meme kanseri vakalarının yaklaşık %85 ini oluşturduğunu göstermiştir. Bir gözlem, IL-18 -607 polimorfizminin hastalığın patogenezindeki rolünü vurgulayabilir, çünkü vahşi genotip CC'nin hastalarda düşük frekansa sahip olduğu gözlendi; Bu genotip meme kanseri vakalarının yaklaşık %15 ini oluşturuyordu. A aleli çevresel etki aleli iken, C aleli önleyici kesir bir fraksiyona sahipti çünkü CC genotipi kontrol grubunda en yüksek sıklığı (%70)gösterdi. Bu da, buvakalarda hastalığın ilerlemesini açıklayabilir;. IL-18 /-607 pozisyonundaki (AA ve CA) genotiplerde yüksek anlamlılık bulundu. bu da burada polimorfizmin kanserin ilerlemesinde rol oynamış olacağını düşünüdrüdü..

Diğer ülkelerde çeşitli popülasyonlarla ilgili farklı çalışmalar vardır; Bunlardan biri IL-18 polimorfizmleri ile meme kanseri riski arasında bir bağlantı bulmuştur (Zhao *et al.* 2017). IL-18 -607C/A polimorfizmi, Asya ve karışık popülasyonlarda meme kanseri riskinin artmasıyla bağlantılı olabilir (Li *et al.* 2015). Ayrıca, mevcut sonuçlar IL-18 rs1946518'in meme kanserinde rol oynayabileceğini göstermiştir, çünkü -607 SNP'lerin vahşi Alel C meme kanseri için koruyucu bir etkiye sahiptir (OR = 0,19), meme kanseri ile negatif bir ilişki içindedir. Buna karşılık, mutant alel A'nın hastalıkla pozitif bir ilişkisi olan etiyolojik bir etkisi vardır (OR = 5,03); bu nedenle, -607 alel A taşıyan kadınlar, meme kanserine C aleli olan kadınlardan daha duyarlı olabilir. Ancak, diğer bazı çalışmaların sonuçları farklıydı; 72 meme kanseri hastası ve 93 kadın kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada, IL-18 -607A/C polimorfizminin İran popülasyonunda meme kanseri ile ilişkili olmadığı gösterildi çünkü genotip İran insan popülasyonunda mevcut değildi (Taheri *et al.* 2012). IL-18 rs187238 polimorfizminin sonuçları, meme kanseri hastaları ve kontroller arasında CC genotip frekanslarında anlamlı bir farklılık göstermezken. Ancak hasta grubu ve kontrol grubunda heterozigot genotip GC için nüks oranı yüksekti ve (OR = 2,63) değeri ile meme kanseri insidansı ile ilişkiliydi. Bu, mutant C alelinin meme kanserine yatkınlık ile Irak nüfusu üzerinde bir etkiye sahip olabileceği anlamına gelir (OR = 2,63). Yabani G aleli ise meme kanserine karşı koruyucu bir etki göstermiştir (OR = 0.38). Bulgularımız, IL-18 polimorfizmi -137G/C'ye duyarlılığın, bir nükleotide (sitozin) dönüşümün (guanin) histon transkripsiyonel bağlanma bölgesini (H4TF-1) etkisiz hale getirdiği meme kanseri ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Dwivedi *et al.* 2015) Bu varyantlar kanser için en önemli risk faktörleri arasındadır. IL-18 -137G / C polimorfizmi daha

önce Çin popülasyonunun prostat kanseri olduğu diğer popülasyonlardaki farklı kanser türleriyle ilişkilendirilmişti (Nikiteas *et al.* 2005) ve Yunan popülasyonunda kolorektal kanser (Bushley *et al.* 2004). Ayrıca, Yerli Hawaiililerde yumurtalık kanseri (Guo and Xia 2013). Meme ve mide kanserinin ilerlemesine ilişkin ek hasta ve kontrol çalışmaları yayınlanmıştır (Eissa *et al.* 2005). T2DM gelişimi ile IL-18-137G / C ile ilişkili gen polimorfizmi arasında bir bağlantı olmamasına rağmen (Almohaidi *et al.* 2018).

4.6.4 E-selektin alel ve genotiplerin frekansı

Bu çalışma, E-selektin geninde pozisyonlarda (rs5367, rs5368, rs5362 ve rs5362) bir dizi polimorfizm buldu ve hastalarda ve kontrol grubunda hardy-Weinberg dengesi ile uyum gösterdi. Bu uyum, bu polimorfizmlerin Irak popülasyonunda, koruyucu duyarlılığa sahip vahşi aleller ve meme kanserine duyarlılığa göre işleyen enfeksiyona duyarlı mutant aleller içeren yaygın genotipler olarak kabul edilebilmesi nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu bulgu, Tip 2 Diyabet ile ilgili daha önce yapılan bir çalışma ile uyumludur (Alzubadiy *et al.* 2019). Diğer Irak araştırmaları, SELE genindeki farklı SNP'lerden kaynaklanan heterozigot genotiplerin, Irak popülasyonundaki Diabetes Mellitus Tip 2 hastalığı için bir tehlike genotipi olabileceğini bulmuştur (Al Hasnawi *et al.* 2017). Bununla birlikte, bu SNP'ler, meme kanseri gibi diğer bozukluklar için zararlı olabilir.

Bu çalışmaya göre, SELE geninin genotipleri ve alelleri meme kanseri hastaları ve kontroller arasında önemli ölçüde farklılık gösteriyor. TC heterozigot genotipi(rs5367), meme kanseri hastalarında en yüksek SELE sıklığını kaydetti. Bu genotip, meme kanseri hastalarında kontrole kıyasla yüzde (% 46,7) oranında mevcuttu (%13,3), Fisher'ın olasılığına (0,01) göre bir işaret ve bu genotipin meme kanseri gelişme riski ile ilişkisi değer (OR, 5,70). Mevcut bulgular, SELE polimorfizminin hastalık etiyolojisinde rol oynadığını göstermektedir, çünkü vahşi Allel T meme kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (OR 0.23) ve meme kanseri ile negatif bir korelasyona sahiptir. rs5367 C aleline sahip kadınlar meme kanserine karşı T aleline sahip kadınlara göre daha savunmasız olabilir, çünkü mutant aleli C'nin hastalıkla pozitif korelasyon gösteren etiyolojik bir etkisi vardır (OR 4,26). Bununla birlikte, rs5368 (CT ve TT)

genotipleri meme kanseri hastalarında en yüksek SELE sıklığını kaydetmiştir ve her iki genotip de meme kanseri vakalarının yaklaşık (%66) oluşturmuştur. Bir gözlem, SELE rs5368 polimorfizminin hastalık patogenezindeki rolünü vurgulayabilir, çünkü vahşi genotip CC'nin hastalarda düşük frekansa sahip olduğu gözlendi; Bu genotip, hastalığa karşı yüksek duyarlılığa sahip bir mutant alel olan T alelinden oluşan meme kanseri hastalarında yaklaşık olarak (%33) temsil eder (OR, 19,3). C yabani aleli kansere karşı koruyucudur (OR, 0,05), çünkü vahşi tip CC genotipi kontrol grubunda en yüksek frekansı (%90) göstermiştir. Bu, hastalarda meme kanseri insidansında rs5368 lokusundaki polimorfizmin rolünü açıklayabilir.

Ayrıca, rs5361 pozisyonundaki (TG) genotip sıklığı hastalarda kontrole göre artmıştır. GG mutant genotipi hem kontrol grubunda hem de hastalarda (%0) sıklık göstermezken göstermedi. Bu SNP, Irak popülasyonunda yaygın bir genotip olarak kabul edilebilir; vahşi alel T, koruyucu bir fraksiyona (OR = 0,30) ve mutant alel G, çevresel bir fraksiyona (OR = 3,83) sahiptir. SNP rs5362, meme kanseri hastaları ile kontrol arasında anlamlı bir değişiklik göstermiştir. TC ve CC genotipleri, meme kanseri hastalarında (%50) kontrole göre (%16) en yüksek sıklığı, hastalıkla (OR = 3,80 ve 5,40) pozitif bir ilişki ile kaydetti. Bir gözlem, rs5362 polimorfizminin hastalıktaki rolüne odaklanabilir, çünkü TT vahşi genotipi kontrol gruplarında yüksek frekansta kaydedildi; Bu genotip kontrolün yaklaşık (%83,3) 'ünü oluşturuyordu. Bu çalışmanın sonuçları, mutant alel C'nin Irak nüfusu üzerinde çevresel bir etkiye sahip olabileceğini, meme kanseri ile pozitif korelasyon gösterdiğini (OR = 4,30) ve vahşi alel T'nin ise meme kanseri ile negatif korelasyon gösterdiğini göstermektedir (OR = 0,20).

E-selektin geninin polimorfizmlerinin sonuçları, meme kanseri hastaları ile kontrol arasında alel frekanslarında ve genotiplerde anlamlı farklılıklar ortaya çıkardı, ancak meme kanseri hastalarında heterozigot genotiplerin bu lokuslardaki kontrole kıyasla anlamlı şekilde arttığını belirtmek ilginçti (rs 5367% 46,7, rs5368% 53,3, rs 5362 33,3 ve rs 5362% 43,3), bu genotipler arasında pozitif bir korelasyon ile heterozigotlar ve her biri için OR değerleri olan meme kanseri insidansı (5,70, 16,3, 4,50 ve 3,80). çünkü bu genotiplerdeki mutant aleller, meme kanserinin önlenmesinde rolü olan vahşi genotiplerin aksine, Iraklı kadınların MS ile enfeksiyonunda rol oynayabilir.

E-selektin geninin genetik varyasyonlarının çeşitli hastalık riskini artırmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Kontogianni vd. (2013), rs5361 polimorfizminin pankreas ve midenin habis tümörlerini geliştirme şansını artırabileceğini buldu. E-selektin geninin (S128R) bir polimorfizmi, kanserin doğasını ve kanser hücrelerinin motilitesini değiştirir (Alessandro *et al.* 2007), bu da habis kanserin fenotipini modüle edebilir (Panoussopoulos *et al.* 2010). Ayrıca, bir Malezya popülasyonunda E-selektin geninin (S128R) bir polimorfizmi meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Polimorfizm ayrıca kolorektal kanserli hastalarda artmış progresyon ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (Naidu *et al.* 2011). E-selektin geninin (A561C) ve (G98T) polimorfizmleri, artmış koroner kalp hastalığı riski ile yakından ilişkilidir (Wang *et al.* 2013). Bağışıklık düzenleyici genleri etkileyen tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) mide kanseri gelişme riskini etkileyebileceği gösterilmiştir (Xia *et al.* 2012). Rs5353 gibi çoklu fonksiyonel polimorfizmler de kistik fibrozis oluşumunda rol oynar (Havasi 2014). Bu, bulgularımızın meme kanseri insidansı ve gelişiminde E-selektin geninin polimorfizmleri ile ilişkisini kanıtlamaktadır.

4.6.5 Gen ekspresyon rolleri

Bu çalışma, meme kanseri hastalarının kanında SELE gen ekspresyonunun kontrole kıyasla çok daha anlamlı olduğunu, hastalarda gen ekspresyon değerinde (2,06) kontrole kıyasla (1,01) 2 kat artış olduğunu bulmuştur. Bulgularımız, SELE gen olasılığının meme kanseri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir, Beyaz hücrelerin, beyaz hücrelere yapışarak ve kan damarlarını geçerek ve ardından kanserin yayıldığı hedef dokuların astarına ilerleyerek habis dönüşüm alanına hızla hareket etmesine yardımcı olan proteinlerin üretiminden sorumlu olan bağışıklık sisteminin genlerinden biri olmak (Julien *et al.* 2011).

O'Hanlon vd. (2002) göre, SELE meme kanseri hücresi yapışmasında ve kanser hücresi dağılımında önemli bir rol oynar. Ayrıca karsinom hücre agregasyonunu ve endotel hücreleri ile etkileşimlerini etkiler. Yumurtalık karsinomunda (Dong *et al.* 2008b), lösemi (Kiersnowska-Rogowska *et al.* 2006), ve akciğer karsinomu (Izycka *et al.* 2005) SELE seviyeleri yükselir. Ayrıca, Iraklı hastalarla ilgili mevcut sonuç, diyabetik tip2 ve

E selektin polimorfizmleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren diğer hastalıkları olan Iraklı hastalarla ilgili önceki çalışmalarla devam etmektedir ve tüm bu çalışmalar, SELE geninin bağışıklık sisteminin hastalıklarla savaşmasına yardımcı olmada önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (Al Hasnawi *et al.* 2017). Bu çalışmada, SELE geni meme kanserli kadınlarda değerlendirildi ve yüksek gen ekspresyonu oranı, hastalığın ilerlemesini tahmin etmek ve izlemek için bir faktör olarak benimsenebilir.

Ayrıca, çalışmamızda meme kanseri hastalarının kanındaki IL-18 mRNA ekspresyon seviyesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiş, bu da daha yüksek IL-18 ekspresyonunun daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir. IL-18'in vücuttaki tümör ortamına bağlı olarak kanser yanlısı veya kanser karşıtı etkileri olabilir (Lebel-Binay *et al.* 2000). Ve birçok araştırma, meme kanseri gibi çeşitli hastalıklarda tümör büyümesi ile IL-18 seviyeleri arasında bir bağlantı buldu (Inoue *et al.* 2019). T hücreleri ve NK hücreleri gibi immün hücreleri aktive etme potansiyeli nedeniyle, IL-18 tümör baskılanmasına bağlanmıştır (Srivastava *et al.* 2010). IL-18'in neden olduğu kemokin reseptörlerinin yüksek regülasyonu nedeniyle, NK hücrelerinin çoğalması ve ikincil lenfoid organlara göç etmesi daha olasıdır, bu, kanser hücrelerinin lenfatik kanallara yayılmasını durdurmalarını sağlar (Mailliard *et al.* 2005).

Öte yandan IL-18, PD-1 ekspresyonunu yükseltmek için çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir, bu da melanom ve meme kanserinde NK hücrelerinin immünosupresyonuna neden olur (Park *et al.* 2017). Bununla birlikte, IL-18'in anti-kanser veya kanser yanlısı faaliyetlerinin arkasındaki mekanizmalar iyi bilinmemektedir. Araştırmalar bunun iki nedenini göstermiştir: farklı sitokinlerle kombinasyon etkileri ve IL-18'in doz etkisi.

Tam buğday ve kepek tüketimi azalmış meme kanseri riski ile pozitif ilişkiliyken, toplam rafine buğday meme kanseri riskleriyle ilişkiliydi, ve günlük diyette tam buğday tüketmek meme kanserini önlemek için uygulanabilir bir tekniktir, çünkü tam tahıllar yararlı olan biyoaktif fitokimyasallarca yüksektir. Aynı zamanda, buğday türü, SELE geninin hastalığa bağlı SNP insidansının artmasıyla ilişkilidir. Beyaz buğday tüketimi, SNP polimorfizmleri ile meme kanseri arasındaki riskli ilişkiyi aktive edebilir. Tam

buğday/kepek tüketimi, rafine beyaz buğday tüketimine kıyasla kadınlarda rs5353 ve rs932307 polimorfizmlerinde mutasyona uğramış genotiplerin sıklığında azalmaya yol açtığından. Bunun gibi araştırmalar, tam tahıllardaki fitokimyasalların hastalıkların önlenmesi üzerindeki sağlık etkilerini öğrenmek için mükemmel bir yaklaşımdır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Küresel gen bankaları NCBI ve DDBJ'de üç genetik varyant kayıtlıdır ve bunlar, dünyanın dört bir yanındaki ülkelerdeki araştırmacıların bu genlerin meme kanseri gelişimindeki rolünü incelemelerine yardımcı olur.
2. Aşağıdaki araştırma, bazı polimorfizmleri aktive etmede beslenmenin rolünü bulmak için genetik analizler yapılarak izlenen 100 kadını içermektedir.
3. Tam buğdayın bağışıklık genlerini, özellikle E-selektin ve IL-18 genlerini düzenlediği gösterilmiştir.
4. Son olarak, anti-enflamatuar gen ekspresyonu ve bunun hastalık direncindeki rolü hakkında daha fazla şey anladık.

KAYNAKLAR

Abdal Dayem, A., Choi, H. Y., Yang, G. M., Kim, K., Saha, S. K. and Cho, S. G. 2016. The anti-cancer effect of polyphenols against breast cancer and cancer stem cells: molecular mechanisms. Nutrients, 8(9): 581.

ACS, 2019. American Cancer Society, Anemia in people with cancer. Web site. http://www.cancer.org. Date of access: 16.10.2022

Adlercreutz, H. 2010. Can rye intake decrease risk of human breast cancer?. Food and Nutrition Research, 54(1): 5231.

Ahmedna, M., Prinyawiwatkul, W. and Rao, R. M. 1999. Solubilized wheat protein isolate: functional properties and potential food applications. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 47(4): 1340-1345.

Al Hasnawi, A. Y., Almohaidi, A. M. S. and Yaser, L. A. 2017. Polymorphisms of E-selectin gene in the Arab Iraqi patients with Diabetes mellitus Type 2. Diyala Journal for Pure Sciences, 13(2): 2-8.

Alessandro, R., Seidita, G., Flugy, A. M., Damiani, F., Russo, A., Corrado, C. and Leo, G. D. 2007. Role of S128R polymorphism of E-selectin in colon metastasis formation. International Journal of Cancer, 121(3): 528-535.

Almohaidi, A. M. S., Al-Abassi, H. M. and Abdulkareem, Z. J. 2021. Sera Level and Polymorphism of Interleukin-33 Gene in Iraqi Females Patients with Breast Cancer. Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Sciences, 34(1): 1-11.

Almohaidi, A. M. S., Salman, N. F., Mohammed, A. K., Abbas, A. S. and Hasan, D. H. A. 2018. study of the association of interleukin-18 (rs187238, -137g/c) polymorphism in a sample of iraqi patients with type ii diabetes mellitus, Biochem. Cell Arch, 18(1):695-702.

Alwan, N. A. 2016. Breast cancer among Iraqi women: Preliminary findings from a regional comparative Breast Cancer Research Project. Journal of Global Oncology, 2(5): 255.

Alzubadiy, M. W. M., Almohaidi, A. M. S., Sultan, A. A. and Abdulhameed, L. Q. 2019. Evaluation of E-selectin rs 5367 C/T Polymorphism in Iraqi Diabetic Foot patients. Journal of Physics, 1294(6): 22-26.

Anothaisintawee, T., Wiratkapun, C., Lerdsitthichai, P., Kasamesup, V., Wongwaisayawan, S., Srinakarin, J. and Thakkinstian, A. 2013. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Asia Pacific Journal of Public Health, 25(5): 368-387.

Anstey, E. H., Shoemaker, M. L., Barrera, C. M., O'Neil, M. E., Verma, A. B., & Holman, D. M. 2017. Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. American Journal of Preventive Medicine, 53(3): 40–46.

Apostolou, P. and Fostira, F. 2013. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. BioMed Research International, 16-19.

Arimitsu, J., Hirano, T., Higa, S., Kawai, M., Naka, T., Ogata, A. and Tanaka, T. 2006. IL-18 gene polymorphisms affect IL-18 production capability by monocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications, 342(4): 1413-1416.

Arts, C., de Bie, A. T. J., van den Berg, H., van't Veer, P., Bunnik, G. S. and Thijssen, J. H. 1992. Influence of wheat bran on NMU-induced mammary tumor development, plasma estrogen levels and estrogen excretion in female rats. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 39(2): 193-202.

Auriol, E., Billard, L. M., Magdinier, F. and Dante, R. 2005. Specific binding of the methyl binding domain protein 2 at the BRCA1-NBR2 locus. Nucleic Acids Research, 33(13): 4243-4254.

Back, L. D. C., Farias, T. D. J., Da Cunha, P. A., Muniz, Y. C. N., Ribeiro, M. C. M., Fernandes, B. L. and de Souza, I. R. 2014. Functional polymorphisms of interleukin-18 gene and risk of breast cancer in a Brazilian population. Tissue Antigens, 84(2): 229-233.

Bandera, E. V., Chandran, U., Hong, C. C., Troester, M. A., Bethea, T. N., Adams-Campbell, L. L. and Rosenberg, L. 2015. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. Breast Cancer Research and Treatment, 150(3): 655-666.

Barbulescu, K., Becker, C., Schlaak, J. F., Schmitt, E., zum Büschenfelde, K. H. M. and Neurath, M. F. 1998. Cutting edge: IL-12 and IL-18 differentially regulate the transcriptional activity of the human IFN-γ promoter in primary CD4+ T lymphocytes. The Journal of Immunology, 160(8): 3642-3647.

Bar-Sela, G., Tsalic, M., Fried, G. and Goldberg, H. 2007. Wheat grass juice may improve hematological toxicity related to chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study. Nutrition and Cancer, 58(1): 43-48.

Bas, A., Forsberg, G., Hammarström, S. and Hammarström, M. L. 2004. Utility of the housekeeping genes 18S rRNA, β- actin and glyceraldehyde- 3- phosphate- dehydrogenase for normalization in real- time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of gene expression in human T lymphocytes. Scandinavian Journal of Immunology, 59(6): 566-573.

BCRF, 2020. Breast Cancer Research Foundation, 2020. Web Site. http://www.bcrfcure.org/breast-cancer-statistics-resources. Date of access: 11.09.2023

Berry, D. A., Cronin, K. A., Plevritis, S. K., Fryback, D. G., Clarke, L., Zelen, M. and Feuer, E. J. 2005. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. New England Journal of Medicine, 353(17): 1784-1792.

Bray, F. F. J. S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A. and Jemal, A. J. C. C. J. C. 2020. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Ca. Cancer J. Clin., 70(4): 313.

Breiteneder, H. and Ebner, C. 2000. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 106(1): 27-36.

Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A. and Swerdlow, A. J. 2017. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. Breast Cancer Research and Treatment, 165(1): 193-200.

Broca, P. 1866. Traite des tumeurs. P. Asselin, 581 page, France

Bushley, A. W., Ferrell, R., McDuffie, K., Terada, K. Y., Carney, M. E., Thompson, P. J. and Goodman, M. T. 2004. Polymorphisms of interleukin (IL)-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, and IL-18 and the risk of ovarian cancer. Gynecologic Oncology, 95(3): 672-679.

Buyken, A. E., Goletzke, J., Joslowski, G., Felbick, A., Cheng, G., Herder, C. and Brand-Miller, J. C. 2014. Association between carbohydrate quality and

inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. The American Journal of Clinical Nutrition, 99(4): 813-833.

Carmeliet, P. 2003. Angiogenesis in health and disease. Nature Medicine, 9(6): 653-660.

Casas, R., Sacanella, E. and Estruch, R. 2014. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. Endocrine, Metabolic and Immune Disorders-Drug Targets: 14(4): 245-254.

Cheng, D. Y., Hao, Y. W., Zhou, W. L. and Ma, Y. R. 2014. E-selectin S128R polymorphism is associated with cancer risk: a meta-analysis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 15(7): 3247-3252.

Chinuki, Y. and Morita, E. 2012. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. Allergology International, 61(4): 529-537.

Cho, K., Lee, C. W. and Ohm, J. B. 2016. In vitro study on effect of germinated wheat on human breast cancer cells. Cereal Chemistry, 93(6): 647-649.

Clavel-Chapelon F. 2002. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. Cancer Causes & Control,13(9): 831-8.

Clinton, S. K., Giovannucci, E. L. and Hursting, S. D. 2020. The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: impact and future directions. Journal of Nutrition, 150(4): 663-671.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 2012 Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. The lancet Oncology, 13(11): 1141-51.

Contran, R. S., Kumar, V. and Robbins, S. L. 1999. Pathologic basis of disease. WB Saunders, 74: 86.

Cramer, D. W. 2012. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. Hematology/Oncology Clinics, 26(1): 1-12.

De Mello, V. D. F., Schwab, U., Kolehmainen, M., Koenig, W., Siloaho, M., Poutanen, K. and Uusitupa, M. 2011. A diet high in fatty fish, bilberries and wholegrain

products improves markers of endothelial function and inflammation in individuals with impaired glucose metabolism in a randomised controlled trial: the Sysdimet study. Diabetologia, 54(11): 2755-2767.

Dong, L. M., Potter, J. D., White, E., Ulrich, C. M., Cardon, L. R. and Peters, U. 2008a. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. Jama, 299(20): 2423-2436.

Dong, Y., Guo, M. and Wang, Z. 2008b. Clinical significance of measurements of changes of serum e-cad, sICAM-I, L-Selectin and VEGF levels after operation in patients with ovarian cancer. Fangshe Mianyixue Zazhi, 21: 268-270.

Dores, G. M. anderson, W. F., Beane Freeman, L. E., Fraumeni, J. F. and Curtis, R. 2010. Risk of breast cancer according to clinicopathologic features among long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated with radiotherapy. British Journal of Cancer, 103(7): 1081-1084.

Dwivedi, S., Goel, A., Khattri, S., Mandhani, A., Sharma, P., Misra, S. and Pant, K. K. 2015. Genetic variability at promoters of IL-18 (pro-) and IL-10 (anti-) inflammatory gene affects susceptibility and their circulating serum levels: An explorative study of prostate cancer patients in North Indian populations. Cytokine, 74(1): 117-122.

Eissa, S. A., Zaki, S. A., El-Maghraby, S. M. and Kadry, D. Y. 2005. Importance of serum IL-18 and RANTES as markers for breast carcinoma progression. J. Egypt Nati. Canc. Inst., 17(1): 51-55.

Elliason, A. C. and Larsson, K. 1993. Cereal in Breadmaking: A Molecular Colloidal Approach. J. of Uni. of Lund, 73(l): 25-31

Endemann, D. H. and Schiffrin, E. L. 2004. Endothelial dysfunction. Journal of the American Society of Nephrology, 15(8): 1983-1992.

Engel, C. and Fischer, C. 2015. Breast cancer risks and risk prediction models. Breast Care, 10(1): 7-12.

Fardet, A. 2010. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre?. Nutrition Research Reviews, 23(1): 65-134.

Farvid, M. S., Eliassen, A. H., Cho, E., Liao, X., Chen, W. Y. and Willett, W. C. 2016. Dietary fiber intake in young adults and breast cancer risk. Pediatrics, 137(3): 225.

Gao, X., Wen, L., Li, H., Wang, R. and Yin, J. 2020. Genetic variation at the interleukin-18 locus is associated with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in the Han Chinese population. Gene, 737: 144462.

Gerdes, N., Sukhova, G. K., Libby, P., Reynolds, R. S., Young, J. L. and Schönbeck, U. 2002. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. Journal of Experimental Medicine, 195(2): 245-257.

Giacco, R., Clemente, G., Cipriano, D., Luongo, D., Viscovo, D., Patti, L. and Riccardi, G. 2010. Effects of the regular consumption of wholemeal wheat foods on cardiovascular risk factors in healthy people. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 20(3): 186-194.

Giedraitis, V., He, B., Huang, W. X. and Hillert, J. 2001. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. Journal of Neuroimmunology, 112(1-2): 146-152.

Gollapudi, S. and Ghoneum, M. 2008. MGN-3/Biobran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent, daunorubicin. Cancer Detection and Prevention, 32(1): 1-6.

Gracie, J. A., Robertson, S. E. and McInnes, I. B. 2003. Interleukin-18. Journal of Leukocyte Biology, 73(2): 213-224.

Group, A. B. C. S. 2000. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. British Journal of Cancer, 83(10): 1301.

Guo, J., Wu, Y., Zhu, Z., Zheng, Z., Trzaskowski, M., Zeng, J. and Yang, J. 2018. Global genetic differentiation of complex traits shaped by natural selection in humans. Nature Communications, 9(1): 1-9.

Guo, X. G. and Xia, Y. 2013. The Interleukin-18 promoter-607C> A polymorphism contributes to nasopharyngeal carcinoma risk: evidence from a meta-analysis including 1,886 subjects. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 14(12): 7577-7581.

Hanahan, D. and Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 144(5): 646-674.

Harvie, M., Howell, A. and Evans, D. G. 2015. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence?. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 35(1): e66-e73.

Hastings, P. J., Lupski, J. R., Rosenberg, S. M. and Ira, G. 2009. Mechanisms of change in gene copy number. Nature Reviews Genetics, 10(8): 551-564.

Hatcher, D. W. and Kruger, J. E. 1997. Simple phenolic acids in flours prepared from Canadian wheat: relationship to ash content, color, and polyphenol oxidase activity. Cereal Chemistry, 74(3): 337-343.

Havasi, V. 2014. Potential role of cystic fibrosis genetic modifier factors in congenital bilateral absence of the vas deferens. Doctoral dissertation, Semmelweis University, 95 page, Hungary.

Hebbar, M., Révillion, F., Louchez, M. M., Vilain, M. O., Fournier, C., Bonneterre, J. and Peyrat, J. P. 1998. The relationship between concentrations of circulating soluble E-selectin and clinical, pathological, and biological features in patients with breast cancer. Clinical cancer research: Official Journal of the American Association for Cancer Research, 4(2): 373-380.

Henry, N. L., Shah, P. D., Haider, I., Freer, P. E., Jagsi, R. and Sabel, M. S. 2020. Cancer of the breast, In: Abeloff's Clinical Oncology. Elsevier, pp. 1560-1603, USA.

Hollestelle, A., Wasielewski, M., Martens, J. W. and Schutte, M. 2010. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. Current Opinion in Genetics and Development, 20(3): 268-276.

Hu, Y., Chen, X., Duan, H., Hu, Y. and Mu, X. 2009. Chinese herbal medicinal ingredients inhibit secretion of IL-6, IL-8, E-selectin and TXB2 in LPS-induced rat intestinal microvascular endothelial cells. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 31(4): 550-555.

Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Howe GR, Kushi LH, Marshall JR, Miller AB.1997. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. Cancer Causes & Control, 8(1): 49-56.

Hosseinzadeh M, Ziaei JE, Mahdavi N, Aghajari P, Vahidi M, Fateh A, Asghari E. 2014. Risk factors for breast cancer in Iranian women: a hospital-based case-control study in tabriz, iran. Journal of Breast Cancer,17(3): 236-43.

Inoue, N., Li, W., Fujimoto, Y., Matsushita, Y., Katagiri, T., Okamura, H. and Miyoshi, Y. 2019. High serum levels of interleukin-18 are associated with worse outcomes in patients with breast cancer. Anticancer Research, 39(9): 5009-5018.

Ito, K., Ye, C., Hibi, K., Mitsuoka, C., Kannagi, R., Hidemura, K. and Nakao, A. 2001. Paired tumor marker of soluble E-selectin and its ligand sialyl Lewis A in colorectal cancer. Journal of Gastroenterology, 36(12): 823-829.

Izano, M., Satariano, W. A., Hiatt, R. A. and Braithwaite, D. 2015. Smoking and mortality after breast cancer diagnosis: the health and functioning in women study. Cancer Medicine, 4(2): 315–324.

Izycka, A., Jabłońska, E., Izycki, T. and Chyczewska, E. 2005. Expression of L-selectin on the surface of neutrophils stimulated by TNF-alpha and level of sL-selectin in serum of patients with lung cancer. Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, 18(103): 62-65.

Jacobs Jr, D. R., Slavin, J. and Marquart, L. 1995. Whole grain intake and cancer: a review of the literature. Nutrition and Cancer, 24(3): 221-229.

Jia, Y., Zang, A., Jiao, S., Chen, S. and Yan, F. 2016. The interleukin-18 gene promoter-607 A/C polymorphism contributes to non-small-cell lung cancer risk in a Chinese population. OncoTargets and Therapy, 9: 1715.

Julien, S., Ivetic, A., Grigoriadis, A., QiZe, D., Burford, B., Sproviero, D. and Burchell, J. M. 2011. Selectin Ligand Sialyl-Lewis x Antigen Drives Metastasis of Hormone-Dependent Breast CancersSelectin Ligands in Breast Cancer. Cancer Research, 71(24): 7683-7693.

Kaplanski, G. 2018. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. Immunological Reviews, 281(1): 138-153.

Katcher, H. I., Legro, R. S., Kunselman, A. R., Gillies, P. J., Demers, L. M., Bagshaw, D. M. and Kris-Etherton, P. M. 2008. The effects of a whole grain–enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. The American Journal of Clinical Nutrition, 87(1): 79-90.

Kaur, G., Rapthap, C. C., Kumar, S., Bhatnagar, S., Bhan, M. K. and Mehra, N. K. 2006. Polymorphism in L-selectin, E-selectin and ICAM-1 genes in Asian Indian pediatric patients with celiac disease. Human Immunology, 67(8): 634-638.

Kawaguchi, Y., Terajima, H., Harigai, M., Hara, M. and Kamatani, N. 2001. Interleukin-18 as a novel diagnostic marker and indicator of disease severity in adult-onset Still's disease. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 44(7): 1716-1717.

Khan, S., Shukla, S., Sinha, S. and Meeran, S. M. 2013. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: therapeutic targets. Cytokine and Growth Factor Reviews, 24(6): 503-513.

Kharman Biz, A. 2016. Potential novel molecular targets for breast cancer diagnosis and treatment, PhD Thesis, Karolinska Institutet, 31 page, Sweden.

Kiersnowska-Rogowska, B., Izycka, A., Jabłońska, E., Rogowski, F. and Parfieńczyk, A. 2006. Estimation of L-selectin expression on neutrophils and level of soluble L-selectin form in serum of patient with chronic myelogenic leukemia. Przeglad Lekarski, 63(9): 756-758.

Kim, S. H., Hur, G. Y., Jin, H. J., Choi, H. and Park, H. S. 2012. Effect of interleukin-18 gene polymorphisms on sensitization to wheat flour in bakery workers. Journal of Korean Medical Science, 27(4): 382-387.

King, D. E. 2005. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. Molecular Nutrition and Food Research, 49(6): 594-600.

Kontogianni, P., Zambirinis, C. P., Theodoropoulos, G., Gazouli, M., Michalopoulos, N. V., Flessas, J. and Zografos, G. C. 2013. The impact of the stromal cell-derived factor-1–3′ A and E-selectin S128R polymorphisms on breast cancer. Molecular Biology Reports, 40(1): 43-50.

Ku, C. S., Loy, E. Y., Salim, A., Pawitan, Y. and Chia, K. S. 2010. The discovery of human genetic variations and their use as disease markers: past, present and future. Journal of Human Genetics, 55(7): 403-415.

Landberg, R. andersson, S. O., Zhang, J. X., Johansson, J. E., Stenman, U. H., Adlercreutz, H. and Hallmans, G. 2010. Rye whole grain and bran intake compared with refined wheat decreases urinary C-peptide, plasma insulin, and

prostate specific antigen in men with prostate cancer. Journal of Nutrition, 140(12): 2180-2186.

Lebel-Binay, S., Berger, A., Zinzindohoue, F., Cugnenc, P. H., Thiounn, N., Fridman, W. H. and Pages, F. 2000. Interleukin-18: biological properties and clinical implications. European Cytokine Network, 11(1): 15-26.

Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M. I. and Nourshargh, S. 2007. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nature Reviews Immunology, 7(9): 678-689.

Li, X., Ren, D., Li, Y., Xu, J., Liu, C. and Zhao, Y. 2015. Increased cancer risk associated with the-607C/A polymorphism in interleukin-18 gene promoter: an updated meta-analysis including 12,502 subjects. J. BUON., 20(3): 902-917.

Li, Y., Li, S., Meng, X., Gan, R. Y., Zhang, J. J. and Li, H. B. 2017. Dietary natural products for prevention and treatment of breast cancer. Nutrients, 9(7): 728.

Lichtenstein, P., Holm, N. V., Verkasalo, P. K., Iliadou, A., Kaprio, J., Koskenvuo, M. and Hemminki, K. 2000. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. New England Journal of Medicine, 343(2): 78-85.

Liu, J., Hao, Y., Wang, Z., Ni, F., Wang, Y., Gong, L. and Wang, J. 2018. Identification, quantification, and anti-inflammatory activity of 5-n-alkylresorcinols from 21 different wheat varieties. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 66(35): 9241-9247.

Livak, K. J. and Schmittgen, T. D. 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. Methods, 25(4): 402-408.

Mailliard, R. B., Alber, S. M., Shen, H., Watkins, S. C., Kirkwood, J. M., Herberman, R. B. and Kalinski, P. 2005. IL-18–induced CD83+ CCR7+ NK helper cells. Journal of Experimental Medicine, 202(7): 941-953.

Makarem, N., Bandera, E. V., Lin, Y., McKeown, N. M., Hayes, R. B. and Parekh, N. 2018. Associations of whole and refined grain intakes with adiposity-related cancer risk in the Framingham Offspring Cohort (1991–2013). Nutrition and Cancer, 70(5): 776-786.

Makarem, N., Nicholson, J. M., Bandera, E. V., McKeown, N. M. and Parekh, N. 2016. Consumption of whole grains and cereal fiber in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies. Nutrition Reviews, 74(6): 353-373.

Malhotra, G. K., Zhao, X., Band, H. and Band, V. 2010. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. Cancer Biology and Therapy, 10(10): 955-960.

McEver, R. P. 1994. Selectins. Current Opinion in Immunology, 6(1): 75-84.

McLoughlin, R. F., Berthon, B. S., Jensen, M. E., Baines, K. J. and Wood, L. G. 2017. Short-chain fatty acids, prebiotics, synbiotics, and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. The American Journal of Clinical Nutrition, 106(3): 930-945.

McPherson, K., Steel, C. and Dixon, J. M. 2000. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. Bmj., 321(7261): 624-628.

MOHI, 2022. Ministry of health Iraq. Web site. https://ghdx.healthdata.org/organizations/ministry-health-iraq. Date of Access: 06.10.2022.

Möller, S., Mucci, L. A., Harris, J. R., Scheike, T., Holst, K., Halekoh, U. and Hjelmborg, J. B. 2016. The Heritability of Breast Cancer among Women in the Nordic Twin Study of CancerThe Heritability of Breast Cancer in NorTwinCan. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, 25(1): 145-150.

Morel, J. C., Park, C. C., Woods, J. M. and Koch, A. E. 2001. A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NFκB and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. Journal of Biological Chemistry, 276(40): 37069-37075.

Mourouti, N., Kontogianni, M. D., Papavagelis, C., Psaltopoulou, T., Kapetanstrataki, M. G., Plytzanopoulou, P. and Panagiotakos, D. B. 2016. Whole grain consumption and breast cancer: a case-control study in women. Journal of American College of Nutrition, 35(2): 143-149.

Mucci, L. A., Hjelmborg, J. B., Harris, J. R., Czene, K., Havelick, D. J., Scheike, T. and Kaprio, J. 2016. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. Jama., 315(1): 68-76.

Naidu, R., Har, Y. C. and Taib, N. A. 2011. Polymorphic variant Ser128Arg of E-Selectin is associated with breast cancer risk and high grade tumors. Oncology Research and Treatment, 34(11): 592-597.

NCI, 2017. National Cancer Institute, NCI Dictionary of Cancer Terms. Web sitesi. https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45333. Date of Access: 22.09.2022.

Nikiteas, N., Yannopoulos, A., Chatzitheofylaktou, A. and Tsigris, C. 2007. Heterozygosity for interleukin-18-607 A/C polymorphism is associated with risk for colorectal cancer. Anticancer Research, 27(6): 3849-3853.

O'hanlon, D. M., Fitzsimons, H., Lynch, J., Tormey, S., Malone, C. and Given, H. F. 2002. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. European Journal of Cancer, 38(17): 2252-2257.

Okarter, N. and Liu, R. H. 2010. Health benefits of whole grain phytochemicals. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 50(3): 193-208.

Omar, N. M. 2020. Dietary Carbohydrate Quality and Health: Focus on Low-Grade Systemic Inflammation and Cardiometabolic Risk Factors. Doctoral Dissertation, Karolinska Institutet, 59 page, Sweden.

Pal, T. and Vadaparampil, S. T. 2012. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited breast cancer in the breast oncology care setting. Journal of the Moffitt Cancer Center, 19(4): 255–266.

Panoussopoulos, G. S., Theodoropoulos, G., Michalopoulos, N. V., Gazouli, M., Flessas, J., Taka, S. and Zografos, G. C. 2010. Analysis of E-Selectin S128R gene polymorphism in pancreatic cancer. Journal of Surgical Oncology, 102(6): 604-607.

Park, I. H., Yang, H. N., Lee, K. J., Kim, T. S., Lee, E. S., Jung, S. Y. and Kong, S. Y. 2017. Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer. Oncotarget, 8(20): 32722.

Perdon, A. A. and Holopainen-Mantila, U. 2020. Cereal grains and other ingredients. In breakfast cereals and how they are made. AACC International Press, pp. 73-96, Finland.

Picon-Ruiz, M., Pan, C., Drews-Elger, K., Jang, K., Besser, A. H., Zhao, D. and Slingerland, J. M. 2016. Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells

Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/miR-302b–Mediated Malignant ProgressionAdipocytes Drive Tumor Progression in Breast Cancer. Cancer Research, 76(2): 491-504.

Pomeranz, Y. 1988. Chemical composition of kernel structures, Wheat: chemistry and technology. American Association of Cereal Chemists, 1(3): 97-158.

Qi, L., Van Dam, R. M., Liu, S., Franz, M., Mantzoros, C. and Hu, F. B. 2006. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. Diabetes Care, 29(2): 207-211.

Razmkhah, M., Doroudchi, M., Mojtahedi, Z. and Ghaderi, A. 2009. Association of Interleukin18 gene promoter polymorphisms with breast cancer. Neoplasma, 56(1): 16-20.

Rezaei, N. 2015. Cancer immunology. Springer Cham, 658 page, Switzerland.

Rio, D. C., Ares, M., Hannon, G. J. and Nilsen, T. W. 2010. Purification of RNA using TRIzol (TRI reagent). Cold Spring Harbor Protocols, 1(6): 6-9.

Sackstein, R. 2012. Glycoengineering of HCELL, the human bone marrow homing receptor: sweetly programming cell migration. Annals of Biomedical Engineering, 40(4): 766-776.

Salman, N. F., Almohaidi, A. M. S., Mohammed, A. K. and Hasan, D. H. 2017. VCAM-1 (rs3783605A> G) Single-Nucleotide Polymorphism Genotyping in a Sample of Type 2 Diabetes Mellitus Iraqi Patients. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 11(12): 22-24.

Shan, Y., Cheng, Y., Zhang, Y., Guan, F. Q., Sun, H., Ren, X. C. and Yang, J. M. 2013. Triticuside A, a dietary flavonoid, inhibits proliferation of human breast cancer cells via inducing apoptosis. Nutrition and Cancer, 65(6): 891-899.

Shawon, M., Rahman, S., Eriksson, M. and Li, J. 2017. Body size in early life and risk of breast cancer. Breast Cancer Research, 19(1): 1-11.

Silva, M., Videira, P. A. and Sackstein, R. 2018. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: implications for infection, inflammation, and immunotherapy. Frontiers in Immunology, 8: 1878.

Simone, V., D'avenia, M., Argentiero, A., Felici, C., Rizzo, F. M., De Pergola, G. and Silvestris, F. 2016. Obesity and breast cancer: molecular interconnections and potential clinical applications. The Oncologist, 21(4): 404-417.

Slavin, J. L. 2000. Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk. Journal of the American College of Nutrition, 19(3): 300-307.

Srivastava, S., Salim, N. and Robertson, M. J. 2010. Interleukin-18: biology and role in the immunotherapy of cancer. Current Medicinal Chemistry, 17(29): 3353-3357.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. and Bray, F. 2021. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer Journal For Clinicians, 71(3): 209-249.

Taheri, M., Hashemi, M., Eskandari-Nasab, E., Fazaeli, A., Arababi, F., Bahrani-Zeidabadi, M. and Bahari, G. 2012. Association of-607 C/A polymorphism of IL-18 gene (rs1946518) with breast cancer risk in Zahedan, Southeast Iran. Prague Med. Rep., 113(3): 217-222.

Tajaddini, A., Pourzand, A., Sanaat, Z. and Pirouzpanah, S. 2015. Dietary resistant starch contained foods and breast cancer risk: a case-control study in northwest of Iran. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 16(10): 4185-4192.

Tang, L., Xiong, T., Jia, Q., He, Q., Tong, X., Peng, Y. and Zhang, Y. 2014. Study on the association between the Arg194Trp polymorphism in the XRCC1 gene and the risk of hematological malignancies. Tumor Biology, 35(4): 3009-3016.

Thomson, C. A., McCullough, M. L., Wertheim, B. C., Chlebowski, R. T., Martinez, M. E., Stefanick, M. L. and Neuhouser, M. L. 2014. Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. Cancer Prevention Research, 7(1): 42-53.

Timmerman, I., Daniel, A. E., Kroon, J. and van Buul, J. D. 2016. Leukocytes crossing the endothelium: a matter of communication. International Review of Cell and Molecular Biology, 322: 281-329.

Tominaga, K., Yoshimoto, T., Torigoe, K., Kurimoto, M., Matsui, K., Hada, T. and Nakanishi, K. 2000. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1β for IFN-γ production from human T cells. International Immunology, 12(2): 151-160.

Torfadottir, J. E., Valdimarsdottir, U. A., Mucci, L., Stampfer, M., Kasperzyk, J. L., Fall, K. and Steingrimsdottir, L. 2012. Rye bread consumption in early life and reduced risk of advanced prostate cancer. Cancer Causes and Control, 23(6): 941-950.

Tsezou, A., Tzetis, M., Gennatas, C., Giannatou, E., Pampanos, A., Malamis, G. and Kitsiou, S. 2008. Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors alpha, beta (ESR1, ESR2) and androgen receptor (AR) genes with the occurrence of breast cancer. The Breast, 17(2): 159-166.

Umar, A., Dunn, B. K. and Greenwald, P. 2012. Future directions in cancer prevention. Nature Reviews Cancer, 12(12): 835-848.

Van der Kolk, D. M., de Bock, G. H., Leegte, B. K., Schaapveld, M., Mourits, M. J., de Vries, J. and Oosterwijk, J. C. 2010. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. Breast Cancer Research and Treatment, 124(3): 643-651.

Vidal-Vanaclocha, F., Mendoza, L., Telleria, N., Salado, C., Valcárcel, M., Gallot, N. and Dinarello, C. A. 2006. Clinical and experimental approaches to the pathophysiology of interleukin-18 in cancer progression. Cancer and Metastasis Reviews, 25(3): 417-434.

Vitaglione, P., Mennella, I., Ferracane, R., Rivellese, A. A., Giacco, R., Ercolini, D. and Fogliano, V. 2015. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. The American Journal of Clinical Nutrition, 101(2): 251-261.

Wang, X., Zhang, J., Du, X., Song, M., Jia, C. and Liu, H. 2013. Association of A561C and G98T polymorphisms in E-selectin gene with coronary artery disease: a meta-analysis. PLoS One, 8(11): 79301.

Warner, M. and Gustafsson, J. A. 2014. On estrogen, cholesterol metabolism, and breast cancer. New England Journal of Medicine, 370(6): 572-573.

Wawrocki, S., Kielnierowski, G., Rudnicka, W., Seweryn, M. and Druszczynska, M. 2020. Interleukin-18, functional IL-18 receptor and IL-18 binding protein expression in active and latent tuberculosis. Pathogens, 9(6): 451.

WHO, 2020. World health statistics: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Cataloguing-in-Publication (CIP) data, 77 page, USA.

Wieser, H. 2007. Chemistry of gluten proteins. Food Microbiology, 24(2): 115-119.

Xia, H. Z., Du, W. D., Wu, Q., Chen, G., Zhou, Y., Tang, X. F. and Zhang, X. J. 2012. E-selectin rs5361 and FCGR2A rs1801274 variants were associated with

increased risk of gastric cancer in a Chinese population. Molecular Carcinogenesis, 51(8): 597-607.

Xie, M., Liu, J., Tsao, R., Wang, Z., Sun, B. and Wang, J. 2019. Whole grain consumption for the prevention and treatment of breast cancer. Nutrients, 11(8): 1769.

Yang, Y. C., Chang, T. Y., Chen, T. C., Chang, S. C., Lin, W. S. and Lee, Y. J. 2013. Genetic variants in interleukin-18 gene and risk for cervical squamous cell carcinoma. Human Immunology, 74(7): 882-887.

Yasuda, K., Nakanishi, K. and Tsutsui, H. 2019. Interleukin-18 in health and disease. International Journal of Molecular Sciences, 20(3): 649.

Yoshida, M., Takano, Y., Sasaoka, T., Izumi, T. and Kimura, A. 2003. E-selectin polymorphism associated with myocardial infarction causes enhanced leukocyte-endothelial interactions under flow conditions. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 23(5): 783-788.

Zamaratskaia, G., Omar, N. A. M., Brunius, C., Hallmans, G., Johansson, J. E. andersson, S. O. and Landberg, R. 2020. Consumption of whole grain/bran rye instead of refined wheat decrease concentrations of TNF-R2, e-selectin, and endostatin in an exploratory study in men with prostate cancer. Clinical Nutrition, 39(1): 159-165.

Zhang, B., Zhao, Q., Guo, W., Bao, W. and Wang, X. 2018. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose–response meta-analysis from prospective cohort studies. European Journal of Clinical Nutrition, 72(1): 57-65.

Zhao, Y., Wang, S., Zhang, Z., Qin, C., Yang, X. and Xie, Q. 2017. Association of IL-18 genetic polymorphisms and haplotypes with breast cancer risk in a Chinese population. Biomed Res., 28(19): 8433-8437.

Zhou, T., Damsky, W., Weizman, O. E., McGeary, M. K., Hartmann, K. P., Rosen, C. E. and Ring, A. M. 2020. IL-18Bp is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy. Nature, 583(7817): 609-614.

EKLER

EK 1. Bağdat tıp il müdürlüğü'nden gerekli izinler

EK 2. Görevi kolaylaştırmak

EK 1. Bağdat tıp il müdürlüğü'nden gerekli izinler

Irak Cumhuriyeti

Sağlık / Çevre Bakanlığı

YEMİNLİ TERCÜMAN

Araştırma Projesi

Onay formu

Araştırma Projesi Onay formu Sağlık Bakanlığının www.moh.goc.iq adresinden ulaşabilirsiniz.

1- Araştırma projesinin başlığı (Arapça/İngilizce)

Meme kanseri ile ilgili E- Selektin genlerine, interleukin parçaları genleri kısmi çalışma.

2- Baş araştırmacı ile ilgili bilgiler:

Adı	Bilimsel unvan	İş yeri	Cep tel	Mail adresi
Bilal Fadil Zakariya	Biyolog	Kalp Hastalıkları Irak Merkezi	7717816493	Bilalbio83@gmail.com

3- Araştırmaya katılan diğer araştırmacılar ile ilgili bilgiler :

Adı	Bilimsel unvan	İş yeri	Cep tel	Mail adresi

4- Varsa bilimsel danışman ile ilgili bilgiler:

Adı	Bilimsel unvan	İş yeri	Cep tel	Mail adresi
Seçil Akıllı Şimşek	Prof.Dr.	Çankırı Karatekin Üniversitesi – Fen Enstitüsü	0505272228	secilakilli@gmail.com
Asmaa Mohammed Salih	Prof.Dr.	Bağdat Üniversitesi – Fen Enstitüsü	7735428026	Asmaa.m.salih@gmail.com

ÇELİK KERKÜK
TERCÜMANLIK HİZMETLERİ
Barbaros Mah. İran Caddesi No:13/23
Çankaya-ANKARA Tel:0312 424 00 36
Kavaklıdere V.D. 384 054 9564

İşbu çeviri Arapça aslından Türkçe içeriğine sadık kalınarak tarafımdan çevrilmiştir.
Yeminli Tercüman
MOHAMMED BAHAULDDIN EZZULDDIN

10- Araştırma zamanı ve yeri (araştırma için önerilen yerler):

- Zaman : ---- Temmuz 2020 - ----- Eylül 2022 arası
- Araştırma yeri :

Daire adı / Sağlık Kurumu adı	Onay (Ad ve mühür)
Bağdat Eğitim Hastanesi	Onay 22/01/2020 //imza//
Onkoloji Eğitim Hastanesi	Onay 26/01/2020 // imza//
Adli Tıp Dairesi	

11- Finansal kaynaklar : var ise

YEMİNLİ TERCÜMAN

12- Araştırma Metodolojisi:

a- Eğitim tasarımı – pratik eğitimi kapsar.

b- Araştırma örneğinin tanımı, uzaklaştırılan durumlar, Numune seçim mekanizması

Sonuçların doğruluğunu etkilediği için yaygın hastalıklar uzaklaştırılmış.

c- Araştırma sorusunu cevaplamak için ölçülen değişkenler :
Kısmi immünoglobulin.

ÇELİK KERKÜK
TERCÜMANLIK HİZMETLERİ
Barbaros Mah. İran Caddesi No:13/23
Çankaya-ANKARA Tel:0312 424 00 36
Kavaklıdere V.D. 384 054 9564

İşbu çevirl... aslından... içeriğine sadık kalınarak tarafımdan çevrilmiştir.
Yeminli Tercüman

5- Araştırma öncelikleri dahilinde araştırmanın başlığının belirlenmesi – Sağlık Bakanlığı : Evet

6- Araştırmanın amacı :

Lisansüstü çalışmalar	Doktora diploması almak için
Diğeri	

7- Araştırmanın bilimsel arka planı:

Yaşam Bilimleri dalında master derecesi almıştır.

YEMİNLİ TERCÜMAN

8- Araştırma konusunun önemi ve hedefleri :

Çevresel genetik etkileşimleri daha iyi anlamada yardımcı olabilecek bazı Interleukin Genetik polimorfizmi ile E-selektin Genetik varyasyon belirlemek, bu hastalığın tanısını koymak , tedavi etmek ve korunmak için optimum önlemleri tasarımında yardımcı olacaktır.

9- Daireden araştırma amaçları için istenilen maddeler:

İstenilen maddeler	Türü
Laboratuvar örnekleri (Kan, İdrar, dışkı, yaralanma bölgesinden smearler)	Kan örnekleri
Laboratuvar cihazları/ Laboratuvar soğutma cihazları	Laboratuvar cihazları Laboratuvar soğutma cihazları
Sicillerden yada hasta dosyalarından bilgiler	
Hastalar/ hastaneye müracaat edenler	Hasta bilgisi
Diğer	

ÇELİK KERKÜK
TERCÜMANLIK HİZMETLERİ
Barbaros Mah. İran Caddesi No:13/23
Çankaya-ANKARA Tel:0312 424 00 36
Kavaklıdere V.D. 384 054 9564

İşbu çeviri Arapça aslından Türkçe içeriğine sadık kalınarak tarafımdan çevrilmiştir.
Yeminli Tercüman

d- İstatistiksel analiz türü :

Winpi + spss

Geneous + softwere

YEMİNLİ TERCÜMAN

10- Araştırma sırasında etik hususlar:

Araştırmacı ahlakı ile ilgili kanunlara uyma , hastanenin zarar görmemesi ve tedavisinin etkilememesi, bilgileri gizli tutması, bu araştırmada kan vererek eğitimin bir parçası olması için veliden imzalı onay alması, taahhütnamesidir.

Taahhütname:

Aşağıda imzam bulunan ben Bilal Fadil Zakaria, araştırmayı protokolda belirtilen konulara uyacağımı, onayladıktan sonra dairede bulunan araştırma kurulundan onay almadan değişiklik yada işlem yapmayacağımı, Irak Sağlık veya başka kurumdan araştırma yapma kanunlarına ve kurallarına uyacağımı taahhüt ederim.

Araştırmacının adı : Bilal Fadil Zakaria // imzası//

Araştırmanın, Eğitim diploması almak için gereksinimlerden bir parça olması için danışmanın adı ve imzası :

Prof.Dr. Asmaa Mohammed Salih

-Araştırma konusunda Fakülte kurul onayı eklenecektir.

-Araştırma projesinin sağlık dairesinde araştırma kurulunun onayı:

(araştırma birden fazla dairede yapılacak ise her dairede bulunan araştırma kurulu başkanı onayı alınır).

Araştırma kurulu başkanı yada sağlık dairesinde imzaya yetkili

ÇELİK KERKÜK
TERCÜMANLIK HİZMETLERİ
Barbaros Mah. İran Caddesi No:13/23
Çankaya-ANKARA Tel:0312 424 00 36
Karaklidere V.D. 384 054 9584

İşbu çeviri Arapça aslından Türkçe içeriğine sadık kalınarak tarafımdan çevrilmiştir.
Yeminli Tercüman

EK 2. Görevi kolaylaştırmak

Irak Cumhuriyeti
Sağlık Bakanlığı
Tıp Sitesi Dairesi
Eğitim ve Beşeri Kalkınma Bölümü
Sayı: 3618
Tarih : 28/01/2020

YEMİNLİ TERCÜMAN

Irak Sağlık Bakanlığı
Bağdat Eğitim Müdürlüğü / Onkoloji Hastanesine
Konu/ İş kolaylaştırma

Türkiye Cumhuriyetinde Çankırı Karatekin Üniversitesinde Doktora öğrencisi olan Biyolog Bilal Fadil Zakariya tarafından sunulan talebe dayanarak beyan ederiz ki ilgili araştırmasını tamamlamak için hastanenizde işlerini kolaylaştırmanızda bir engel toktur.

Saygılarımızla

Doktor: Hasan Mohammed Abbas // imza//
Genel Müdür
Eğitim ve Beşeri Kalkınma Merkezi mührü

Bir örneği Eğitim ve Beşeri Kalkınma Bölümüne gönderilmiştir.
Makbuz No : 0307249
27/01/2020

ÇELİK KERKÜK
TERCÜMANLIK HİZMETLERİ
Barbaros Mah. İran Caddesi No:13/23
Çankaya-ANKARA Tel:0312 424 00 36
Kavaklıdere V.D. 384 054 9564

İşbu çevirl... Arapça
aslından... Türkçe
içeriğine sadık kalınarak tarafımdan çevrilmiştir.
Yeminli Tercüman
MOHAMMED BAHAULDDIN EZZULDDIN

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Bilal Fadıl Zakariya AL-AZZAWI

Eğitim

Doktora	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji	2019- Halen
Yüksek Lisans	Diyala Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2009-2012
Lisans	Diyala Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2004-2009

İş Deneyimi

Yıl	**Kurum**	**Görev**
2015-Halen	ÇAKÜ, Kimya Bölümü	Dr. Öğrencisi