



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**AKCİĞER KANSERİNDE
METABOLİK (mEH) POLİMORFİZMİN,
İLAÇ REZİSTANSINDAKİ ROLÜ**

Emre SOYDAŞ

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülay ÇOBAN**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKCİĞER KANSERİNDE
METABOLİK (mEH) POLİMORFİZMİN
İLAÇ REZİSTANSINDAKİ ROLÜ**

Emre SOYDAŞ

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. TÜLAY ÇOBAN**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Akciğer Kanserinde Metabolik (mEH) Polimorfizmin İlaç Rezistansındaki Rolü” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Emre Soydaş

Tarih: 11/06/2021

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Toksikoloji Anabilim Dalında
Emre SOYDAŞ tarafından hazırlanan ” Akciğer Kanseri Metabolik (mEH)
Polimorfizmin İlaç Rezistansındaki Rolü” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından
DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi
05/07/2021

Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Benay CAN EKE
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Tülay ÇOBAN
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Serpil OĞUZTÜZÜN
Kırıkkale Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	xi

1. GİRİŞ

1.1. Kanserle İlgili Genel Bilgi	1
1.1.1. Kanserin Etiyolojisi	12
1.1.2. Dünyada Kanser	14
1.1.3. Türkiye’de Kanser	18
1.1.4. Akciğer Kanseri	23
1.1.4.1. Dünyada Akciğer Kanseri	24
1.1.4.2. Türkiye’de Akciğer Kanseri	26
1.1.4.3. Akciğer Kanserin Sınıflandırılması	28
1.1.4.4. Akciğer Kansere Yol Açan Etmenler	30
1.1.4.4.1. Çevresel Faktörler	30
1.1.4.4.2. Genetik Faktörler	31
1.2. Mikrozomal Epoksit Hidrolaz (mEH)	33
1.3. Çalışmanın Amacı	39

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Gereçler	40
2.1.1. Kullanılan Kimyasallar	40
2.1.2. Kullanılan Cihazlar	40
2.2. Kullanılan Yöntem	41
2.2.1. Deney Kurgusu	41
2.2.2. KHD AK Hastalarına Teşhis Koyma Yöntemleri	42
2.2.3. Uygulanan Kemoterapi Rejimleri	42
2.2.4. DNA’nın İzole Edilmesi	43
2.2.5. DNA’nın Saflığı ile Miktarının Tayin Edilmesi	44
2.2.6. mEH Tyr113His (rs1051740) Mutasyonuna Ait Genotiplerin Belirlenmesi	45
2.2.7. mEH His139Arg (rs2234922) Mutasyonuna Ait Genotiplerin Belirlenmesi	46
2.2.8. Kullanılan İstatistiksel Yöntem	46

3. BULGULAR

3.1. Hasta Özellikleri	48
3.2. mEH Ekzon-3 Polimorfizmine İlişkin Genotip Bulguları	59
3.3. mEH Ekzon-4 Polimorfizmine İlişkin Genotip Bulguları	59
3.4. Hasta Özelliklerinin Genotiplere Göre Dağılımları	64
3.5. mEH Polimorfizmlerinin Kemoterapiye Verilen Yanıtlarla İlişkisi	70
3.6. mEH Polimorfizmlerinin Hastaların Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi	71

3.7. Kemoterapiye Yanıt Verme Durumuna Göre mEH Polimorfizmlerinin Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	74
3.8. Uygulanan İlaç Rejimine Göre; mEH Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	76
3.9. Genotip ve Öteki Faktörlerin Sağkalıma Etkilerinin Hazard Oranı (HR) ile Değerlendirilmesi	81
3.10. Uygulanan Kemoterapi Protokolüne Göre mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	83
3.11. Beklenen Enzim Aktivitesinin Kemoterapiye Yanıtlarla İlişkisi	85
3.12. Beklenen Enzim Aktivitelerinin Hastaların Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi	86
3.13. Kemoterapiye Yanıt Verme Durumuna Göre Beklenen mEH Enzim Aktivitelerinin Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	87
3.14. Uygulanan İlaç Rejimine Göre; mEH Polimorfizmleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	88
3.15. Beklenen Aktivite ve Diğer Faktörlerin Sağkalım Üzerine Etkilerinin HR ile Değerlendirilmesi	90
3.16. Uygulanan Kemoterapi Protokolüne Göre Farklı mEH Genotipleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	92
3.17. Sigara İçme Durumuna Göre mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	93
3.18. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	96
3.19. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Polimorfizmleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	104
3.20. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Polimorfizmleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Hastaların Yaşam Sürelerine Etkisi	106
	108
4. TARTIŞMA	109
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	117
ÖZET	119
SUMMARY	120
KAYNAKLAR	121
EKLER	129
Ek-1. Anket Formu	129
Ek-2. Hasta Olur (Rıza) Formu	131
Ek-3. Hasta Takip Formu	132
ÖZGEÇMİŞ	133

ÖNSÖZ

Havanın, suyun ve gıdanın önü alınamaz şekilde kirlendiği günümüzde; tüm bu maruziyetlerin kaçınılmaz sonucu olan kanser, ilgili alanlarda çalışan bilim insanları için kuşkusuz en önemli araştırma konularından birini oluşturmaktadır. Tüm kanser çeşitleri arasında hem görülme sıklığı hem de öldürücülüğü ile önemli yer tutan akciğer kanseri, hastalığa sebep olan etmenlerin ve muhtemel tedavi yöntemlerinin sürekli araştırıldığı oldukça geniş bir alandır. Küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarında mEH genetik polimorfizminin sağkalım ve tedavi etkinliği üzerine olası etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, yolumuzu aydınlatan önceki milyonlarca çalışmanın ışığında yol alarak; sonraki çalışmaların yolunu aydınlatacak olan ışığa küçük bir katkı sunabilmek amaçlandı.

Lisansüstü öğrenimim boyunca benden ilgisini, bilgisini, özverisini, sabrını ve sevgisini esirgemeyen; yalnızca akademik alandaki rehberliğinden değil, genç yaşlarımdan orta yaşlara ulaşmış bulunduğum bu uzun süreçte kişisel gelişimim ve büyümemin de bir parçası olduğundan şükran duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN'a,

Desteğini her an hissettiğim, deneyim ve bilgisi ile kendi yol ve yöntemimi geliştirebilmeme büyük katkı sağlamış olan Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA'ya,

Bilgi ve deneyimlerinden çokça beslendiğim, güler yüzlü hocalarım Prof. Dr. Benay CAN EKE'ye ve Prof. Dr. Tülay ÇOBAN'a

Anabilim dalımızın bütün değerli öğretim üyeleri ve personellerine,

Yaşantımın bütün alanlarında olduğu gibi bu çalışmanın ortaya çıkması sırasında da destek, sabır ve sevgisini sürekli olarak hissettiğim değerli eşim Emine Serpil SOYDAŞ'a sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Arg	Arjinin
Ark	Arkadaşları
BAX	Bcl2 Associated X
BCL	B-Cell Lymphoma
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
CYP	Sitokrom P450
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPHX1	Epoksit Hidrolaz 1 Geni
g	Gravitational Force
G0	Gap0
G1	Gap1
G2	Gap2
GA	Güven Aralığı
GDP	Guanozindifosfat
GST	Glutasyon S-transferaz
GTP	Guanozintrifosfat
HDI	Human Development Index
His	Histidin
HR	Hazard Ratio
IARC	The International Agency for Research on Cancer
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
M	Mitoz
m ²	Metrekare
mEH	Mikrozomal Epoksit Hidrolazlar
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre

MPO	Myeloperoksidaz
n	Number, sayı
nm	Nanometre
NOS	Not Otherwise Specified
P	Probability
P53	Tumor Proten 53
PAH	Poliaromatik Hidrokarbonlar
PCR	Polimeraz Chain Reaction
RAS	Rat Sarcoma Virus
RB	Retinoblastoma
S	Sentez
SH	Standart Hata
TCSB	Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı
TTD	Türk Toraks Derneği
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
Tyr	Tirozin
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YM	Yanıt Vermeyen
YV	Yanıt Veren
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µM	Mikromolar

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Hücre Döngüsünün Evreleri	2
Şekil 1.2. Hücrenin Döngüsünün Kontrol Noktaları	4
Şekil 1.3. Türkiye’de Çok Teşhis Edilen 10 Kanser Türünün Uluslararası Karşılaştırması	22
Şekil 1.4. Benzo(a)pren Aktivasyonu ve DNA-katım Ürünü Oluşumu	34
Şekil 3.1. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Yabanıl Tip Allel Analiz Sonucu	60
Şekil 3.2. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Mutant Allel Analiz Sonucu	61
Şekil 3.3. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Yabanıl Tip Allel Analiz Sonucu	62
Şekil 3.4. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Mutant Allel Analiz Sonucu	63
Şekil 3.5. mEH Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmlerinin Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi	72
Şekil 3.6. mEH Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmlerinin Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi	72
Şekil 3.7. mEH Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmlerinin (Tyr113/Tyr113 vs Tyr113/His113+His113/His113) Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi	73
Şekil 3.8. mEH Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmlerinin (His139/His139 vs His139/Arg139+Arg139/Arg139) Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi	73
Şekil 3.9. Etoposid Almayan Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	77
Şekil 3.10. Etoposid Alan Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	77
Şekil 3.11. Etoposid Almayan Hastalarda Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	78
Şekil 3.12. Etoposid Alan Hastalarda Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	78
Şekil 3.13. Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi	86
Şekil 3.14. Etoposid Alan Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalıma Etkisi	88
Şekil 3.15. Etoposid Almayan Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalıma Etkisi	89
Şekil 3.16. Sigara İçen Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	98

Şekil 3.17. Sigara İçen ve Bırakmış hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	98
Şekil 3.18. Sigara İçmeyen ve Bırakmış Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	99
Şekil 3.19. Sigara İçen Hastalarda Ekzon-4(His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	99
Şekil 3.20. Sigara İçen ve Bırakmış Hastalarda Ekzon-4(His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	100
Şekil 3.21. Sigara İçmeyen ve Bırakmış Hastalarda Ekzon-4(His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi	100
Şekil 3.22. Sigara İçen Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Yaşam Süresine Etkisi	106
Şekil 3.23. Sigara İçen ve Bırakmış Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Yaşam Süresine Etkisi	107
Şekil 3.24. Sigara İçmeyen ve Bırakmış Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Yaşam Süresine Etkisi	107

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Türkiye’de Ölüm Nedeni İstatistikleri	19
Çizelge 1.2. Türkiye’de Senelere Göre Kanser İnsidansları	20
Çizelge 1.3. Türkiye’de Yıllara Göre Erkeklerde Sıklıkla Rastlanan Kanser Türleri	20
Çizelge 1.4. Türkiye’de Kadınlarda Çok Rastlanan Kanserlerin Yıllık İnsidansları	21
Çizelge 1.5. Türkiye’de Akciğer Kanseri Olgularının Evrelerine Göre Dağılımı	27
Çizelge 1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tiplerinin Dağılımı	27
Çizelge 1.7. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması	29
Çizelge 3.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri	49
Çizelge 3.2. Hasta Özelliklerinin Kemoterapiye Alınan Yanıta Göre Dağılımı	58
Çizelge 3.3. Hasta Özelliklerinin Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Genotiplere Göre Dağılımı	66
Çizelge 3.4. Hasta Özelliklerinin Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Genotiplere Göre Dağılımı	67
Çizelge 3.5. Hasta Özelliklerinin Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Kombine Genotiplere Göre Dağılımı (Yabanıl vs Heterozigot+Mutant)	68
Çizelge 3.6. Hasta Özelliklerinin Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Kombine Genotiplere Göre Dağılımı (Yabanıl vs Heterozigot+Mutant)	69
Çizelge 3.7. Mikrozomal Epoksit Hidrolaz Genotiplerinin Yanıtlara Göre Dağılımı	70
Çizelge 3.8. Genotiplerine Göre Kemoterapiye Yanıtların Sağkalım Süresine Etkisi	75
Çizelge 3.9. İlaç Rejimine Göre; mEH Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	80
Çizelge 3.10. Kemoterapiye Karşı Alınan Yanıtlarla Sağkalım İlişkisi	81
Çizelge 3.11. Mikrozomal Epoksit Hidrolaz Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	82
Çizelge 3.12. Platin ve Etoposid Kullanılan 86 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	83
Çizelge 3.13. Platin ve Diğer Kemoterapötikler [#] Kullanılan 50 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	84
Çizelge 3.14. Genotiplerine Göre Hastaların Beklenen mEH Enzim Aktiviteleri ve Dağılımları	85
Çizelge 3.15. Beklenen Enzim Aktivitelerinin Yanıtlara Göre Dağılımı	85
Çizelge 3.16. Kemoterapiye Yanıt Verme Durumuna Göre Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalım Süresine Etkisi	87

Çizelge 3.17. Uygulanan İlaç Rejimine Göre; Beklenen Enzim Aktivitesinin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	90
Çizelge 3.18. Kemoterapiye Karşı Alınan Yanıtlarla Sağkalım İlişkisi	91
Çizelge 3.19. Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	91
Çizelge 3.20. Platin ve Etoposid Kullanılan 86 Hastada mEH Genotipleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	92
Çizelge 3.21. Platin ve Diğer Kemoterapötikler [#] Kullanılan 50 Hastada mEH Genotipleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	93
Çizelge 3.22. Sigara Kullanan 84 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	94
Çizelge 3.23. Sigara Kullanan ve Bırakmış 123 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	95
Çizelge 3.24. Sigara İçmeyen ve Bırakmış 52 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi	96
Çizelge 3.25. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Ekzon-3 Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	101
Çizelge 3.26. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Ekzon-4 Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	103
Çizelge 3.27. Sigara İçen 84 Hastada Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	104
Çizelge 3.28. Sigara İçen ve Bırakmış 123 Hastada Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	105
Çizelge 3.29. Sigara İçmeyen ve Bırakmış 52 Hastada Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi	105
Çizelge 3.30. Sigara İçme Durumlarına Göre; Beklenen Enzim Aktivitesinin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi	108
Çizelge 4.1. EPHX1 Ekzon-3 Polimorfizminin Çeşitli Ülkelerdeki Akciğer Kanseri Hastalarda Dağılımı	110
Çizelge 4.2. EPHX1 Ekzon-4 Polimorfizminin Çeşitli Ülkelerdeki Akciğer Kanseri Hastalarda Dağılımı	111

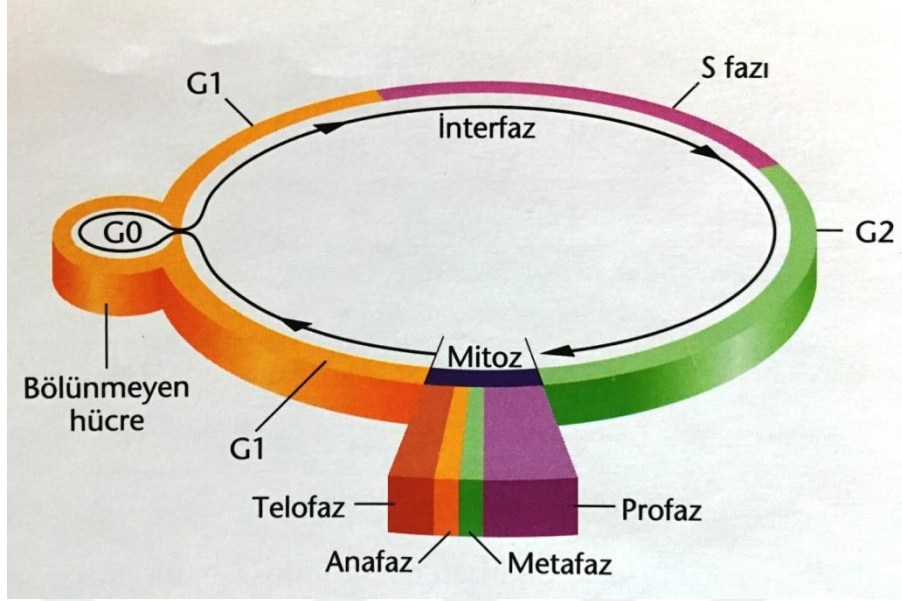
1. GİRİŞ

1.1. Kanserle İlgili Genel Bilgi

Normal olmayan hücrelerin anormal sınırlarda gelişmesiyle karakterize edilen ve sonrasında organizmanın komşu kısımlarına yayılabilen ve/veya başka organ ve dokulara sıçrayabilen yaygın bir grup hastalık kanser olarak isimlendirilir. Amerikan Kanser Derneği'nin tanımına göre kanser basitçe, vücudun herhangi bir yerinde gelişebilen anormal hücrelerin kontrolsüz büyüme ve yayılması ile karakterize, hücrelerin normal fonksiyonlarını sürdürmelerini zorlaştıran bir hastalık grubudur (Amerikan Kanser Derneği, 2019).

Kanser, dünya çapında kalp hastalıklarının ardından sık görülen ölüm sebeplerinden ikincisidir. Kanser nedeniyle gerçekleşen ölümlerin sayısının 2018 yılında yaklaşık 9,6 milyon olarak hesaplanmaktadır. Erkeklerde sıklıkla rastlanan kanser çeşitleri akciğer, prostat ve kolorektum kanserleri iken; kadınlarda en sık görülenleri meme, kolorektum ve akciğer kanserleridir (Dünya Sağlık Örgütü, 2019).

Hücrede, sürekli olarak birbirini takip eden bölünme ve bölünmeme evreleri gerçekleşir. Bir bölünmenin tamamlanmasının peşi sıra bir sonraki bölünmeye kadar geçen olaylar, hücre döngüsünü oluşturur (Şekil1.1).



Şekil 1.1. Hücre Döngüsünün Evreleri (Klug ve ark., 2011. s.:23).

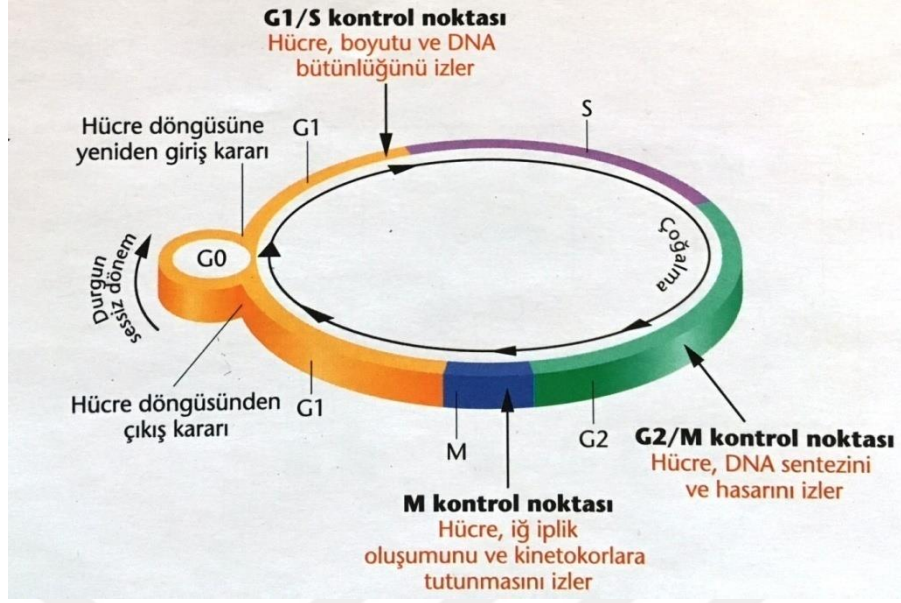
Hücre döngüsünün interfaz olarak adlandırılan birinci bölümünü, bölünmeler arasında geçen faz olarak değerlendirebiliriz. Mitotik bölünme için olmazsa olmaz bazı biyokimyasal olayların gerçekleşmesi, interfaz sırasında meydana gelir. Bunlardan biri; her bir kromozomdaki DNA'nın replikasyonudur. Hücrenin mitoz girmesinden hemen önce meydana gelen ve DNA'nın sentezlendiği bu faza, S evresi denir. İnterfaz esnasında, S evresinden önce ve sonra olmak üzere DNA sentezinin olmadığı iki evre vardır. Bu dönemlere sırasıyla G1 (Gap1) ve G2 (Gap2) evreleri denir. Her iki ara evrede de S evresinde olana benzer şekilde yoğun bir metabolik aktivite ve hücre başkalaşımı görülür. G2'nin bitiminde hücre hacmi yaklaşık iki misline çıkmış, DNA çoğaltılmış ve mitoz (M) başlamıştır. Sürekli olarak bölünmeye devam eden hücreler Şekil 1.1'de görüldüğü gibi bu döngüyü (G1, S, G2, M) birbirlerinin peşi sıra tekrarlarlar (Klug ve ark., 2011. s.:23-27).

Tüm kanser hücrelerindeki önemli niteliklerden başta geleni, hücre çoğalması üzerindeki kontrolün yitirilmiş olmasıdır. Hücrenin çoğalması, tüm tek hücreli olamayan canlılarda gelişme ve doku tamiri için gerekli olan büyümenin ve bölünmenin organizasyonudur. Bu işlev sonucu, çok hücreli canlılar ölü veya hasarlı dokularını yenileyebilir veya tamir edebilirler. Bununla birlikte; hücrelerin büyümesi

ve farklılaşması kesin bir şekilde düzenlenmelidir; aksi takdirde organların ve dokuların bütünlüğü anormal hücre tipleri ve hücre sayıları tarafından bozulabilmektedir. Hücrenin çoğalışı üstündeki olağan kontrol için, hücrenin döngü evrelerini, hücrenin ölümünün programlanışını ve anormal büyüme uyarılarına karşı hücrenin yanıtlarını düzenleyen çok farklı genlerin ve proteinlerin varlığı gereklidir. Kanseri hücresinde, bu fonksiyonları kontrol altında tutan ve denetleyen birçok gen mutasyona uğramış veya yanlış ifade edilmiş olabilirler. Bu durum kontrol edilemeyen bir hücre çoğalması ile sonuçlanabilir (Bakoğlu, 2020, s.:15-27).

Hücre döngüsü sırasında hücreler, G1 evresinin erken aşamalarından ortasına dek; sıradaki döngüsüne geçme veya mevcut döngüden çıkıp sessiz evreye girme kararı alır. G0 fazı sırasında hücreler, metabolik olarak aktiftir; ancak büyümeyen ve çoğalmaz. Çok hücreli canlılarda farklılaşmış birçok hücre sonsuza dek bu G0 fazını sürdürebilirler (Klug ve ark., 2011. s.:23-27). Bunun aksine, kanser hücrelerinin G0 fazına girebilme yetenekleri yoktur.

Sağlıklı hücrede, döngünün akışı son derece sıkıca düzenlenmektedir, bütün evrelerin sonlanması, sırası gelen diğer evreye geçebilmeyi mümkün kılmaktadır. Hücrelerin döngülerinin bir yerinde, ilerleyen aşamalara geçmeden evvel, kendilerine ait dengelerini izledikleri ve denetledikleri üç ana kontrol noktası mevcuttur. Döngünün denetlendiği bu noktalar; G1/S, G2/M ve M olarak adlandırılırlar (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Hücrenin Döngüsünün Kontrol Noktaları (Klug ve ark., 2011. s.:440).

G1/S noktasında hücreler, boyutlarını kontrol ederler, DNA'larının hasara uğrayıp uğramadığını gözden geçirirler. Hücreler, olmaları gereken boyutta büyümeyi gerçekleştirememiş veya DNA'ları hasara uğramış ise, döngülerindeki sonraki aşamalara geçiş, saptanan sorunlar düzeltilene dek bekletilir. Hücrenin boyutunun ve DNA'sının bütünlüğünün normal olması durumunda G1/S kontrol noktası geçilerek hücre S evresine ilerler. İkinci kritik kontrol noktası ise, mitozu girmeden önce hücrelerdeki olağan koşulların uygunluğunun kontrolünün gerçekleştirildiği nokta olan G2/M'dir. DNA'nın kopyalanması ve/veya DNA'daki bir hasarın onarılması tamamlanmamışsa, bahsi geçen aşamalar son buluncaya değin döngü bu noktada bekletilir. Üç numaralı, diğer bir önemli kontrol ise, hücrenin mitozu esnasında gerçekleşir ki, bu M kontrol noktasıdır. Bu noktada iğ iplikçiklerinin oluşturulması ve bağlanmaları süreçlerinin kontrolleri gerçekleştirilmektedir. İğ iplikçiklerinin olması gerektiği şekilde biçimlendirilememesi veya bağlanmalarının uygun olmaması durumunda mitozun durması sağlanır (Klug ve ark., 2011. s.:439-442).

Hücre döngüsü esnasındaki kontrol noktalarındaki düzenlemelere ek olarak, hücrenin döngüsündeki düzenlemelerin gerçekleşmesinde siklinlerin ve sikline

bağımlı kinazların (cyclin-dependent kinases; CDKs) da çok önemli rollere sahip oldukları söylenebilir. Hücreler, olağan döngüleri devam ederken gerekli hallerde siklinleri sentezlerler ve yıkarlar. Sentezi gerçekleştirilen siklinler, belirli bir siklin bağımlı kinazla bağ yaparak CDK\siklin kompleksini meydana getirir. CDK\siklin kompleksleri hücrede döngü sırasında; hücrenin gelişmesi süreçlerinde ihtiyaç duyulan proteinleri seçici bir şekilde fosforlar ve aktive olmalarını sağlarlar. Örneğin, G1 esnasında, CDK4\siklinD komplekslerinin, S fazında, DNA'nın çoğaltılması sırasında ihtiyaç duyulan, DNA Polimeraz δ , DNA ligaz vb ürünleri kodlayan genlerin transkripsiyonunun başlatılmasında görev alacak olan proteinlerin aktivasyonunu sağlarlar. Bir diğer CDK\siklin kompleksi, CDK1\siklinB; kromozom yoğunlaşması, çekirdeğin zarının parçalanması, hücrenin iç iskeletinin tekrardan yapılandırılması vb mitoz aşamasında gerçekleşen belirli olayları tetikleyen proteinlerin fosforlanmasını sağlar. Mitoz, SiklinB yıkıldığında ve M fazına özgü proteinlerin sentezi son bulduğunda tamamlanabilmektedir (Klug ve ark., 2011. s.:442-448).

Eğer DNA replikasyonu, DNA hasarlarının giderilmesi veya kromozom düzenlenmesinde bir hata meydana gelirse; hücreler, hücre döngüsünü hatalı şartlar düzeltilinceye kadar durdururlar. Bunun sayesinde hücre, mutasyon sayısını ve çoğalan hücrelerde yığılan kromozom anormalliklerini azaltır. Tüm bu kontrol aşamalarının varlığına rağmen DNA veya kromozom hasarı, onarılması mümkün olmayacak şekilde gerçekleşmişse; hücreler, bir diğer defans çizgisi oluşturabilir. Geline bu noktadaki nihai defans sistemi, apoptozis veya programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılır. Programlanmış hücre ölümü; hücrelerin gen bakımından gerçekleştirilen kontrollerinin akabinde kendi yaşamlarına son verdikleri bir olaydır. Bunun yanında apoptozis sağlıklı çok hücreli yaşam formlarının gelişimleri esnasında, organizmanın nihai olgun haline ulaşılana değin gelişmesine katkıda bulunmayan bazı hücrelerin ortamdaki yok edilmesi amacı ile de başlatılabilir. Apoptozisin basamakları; ortadan kaldırılacak olan hasarlı hücreler için de, gelişim sırasında elenecek gereksiz hücreler için de aynıdır. Bu basamaklarda sırasıyla; çekirdek DNA'sının parçalarına ayrılması, hücrenin iç yapılarının bozunması, son olarak hücrenin apoptotik cisimcikler şeklinde isimlendirilen ufak küre şeklinde

yapılara bölünmesi gerçekleşir. Bu aşamaların sonunda apoptotik parçacıklar, immün sistemdeki fagosit edici hücrelerce fagositoza uğrarlar. Apoptozisin başlatılmasında ve hücrenin iç bileşenlerinin sindirilmesinde rol oynayan bu proteaz enzimler kaspazlar olarak isimlendirilirler (Klug ve ark., 2011. s.:442-448).

Apoptozisin kontrolü; başlatıcı veya durdurucu proteinler olan; Bcl2, BAX vb özgün gen ürünlerindeki düzenlenmeler sonucunda gerçekleştirilmektedir. Apoptozis, bu iki proteinin görece yoğunluklarına göre düzenlenir. Normal bir hücrede Bcl2 ve BAX proteinlerinin aktif olmayan heterodimerlerini meydana getirerek miktarlarını dengeleyen bir mekanizma mevcuttur. Bcl2'nin görece artışı, Bcl2 homodimerlerinin miktarında yükselmeye neden olur ve hücreyi, apoptozisten korur. Bcl2 proteini miktarı çok yükselmiş olan kanser hücreleri bu nedenle radyasyon ve kemoterapiye dirençlidirler. BAX proteininin görece artışı ya da fazlalığı, BAX homodimerlerinin oluşumuna neden olur ve bu da hücreyi apoptozise yönlendirir. Normal hücrelerde, aktive olmuş p53 proteini BAX'ın transkripsiyonunu tetikleyerek ve Bcl2'nin transkripsiyonunu durdurarak hücre ölümüne neden olur. Kanser hücrelerinin çoğunda, p53 proteini bozuktur, bu nedenle kanser hücreleri apoptozise yönlendirilerek yok edilememiş olurlar. Programlanmış hücre ölümü yani apoptozis, hasarlı veya gereksiz hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayarak; gelecek nesle kalıtsal yol ile aktarılabilecek, belki kanser oluşumuna yol açabilecek muhtemel genetik mutasyon sayısında azalma sağlar. Apoptozisin önünü açabilecek, hücre döngüsünün kontrol noktalarını düzenleyen çok sayıda gen bulunmaktadır (Klug ve ark., 2011. s.:442-448).

Tümör baskılayıcı genler ve proto-onkogenler, hücrenin büyümesini ve proliferasyonunu kontrol altında tutan çok sayıda proteini kodlamaktadırlar. Onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerin her ikisindeki mutasyonlar da insanlarda kanserin progresif gelişimine neden olabilmektedir. Çeşitli onkogenler ve tümör baskılayıcı genler üzerindeki birikmiş hasar; hücre proliferasyonu, farklılaşması ve/veya kanser hücrelerinden kurtulabilme yeteneği üzerinde olumsuz farklılıklara neden olabilmektedir.

Bir onkogen, kültür ortamında hücreleri dönüştürebilen veya hayvanlarda kansere neden olabilen bir proteini kodlayan gendir. Bunu; öteki gen ekspresyonlarını tetikleyen transkripsiyon faktörlerinin, hücreyi bölünme için tetikleyen iletişim moleküllerini veya hücreyi hücre döngüsünde ilerletecek hücrenin döngüsünü düzenleyen çeşitli proteinlerin kodlanması suretiyle gerçekleştirirler. Hücre sessiz faza geçtiğinde ardından bölünme durdurulduğunda, birçok proto-onkogenin de ekspresyonu baskılanır. Kanserli hücrelerde birden çok sayıda proto-onkogenin farklılaşabilmesi mümkündür. Farklılaşan bu proto-onkogenlerin aktiviteleri normal bir şekilde kontrol altında tutulamaz. Proto-onkogenin mutasyonu sonucunda normal fonksiyon göremeyen bir proteinin üretilmesi buna neden olabilir. Bunun yanı sıra, proto-onkogenlerin anormal olmayan proteinler kodluyor olmalarına karşın, proto-onkogenlerin olması gerekenden fazla ifade edilmesi veya zamanında transkripsiyonel olarak baskılanamamaları durumunda, proto-onkogenlerin ürünleri hücreyi devamlı olarak bölünmesi konusunda tetiklerler. Proto-onkogenler; mutasyon geçirerek veya yanlış ifade edilerek çeşitli kanserlerin gelişmesine neden olduklarında, onkogenler (kansere yol açan gen) şeklinde isimlendirilirler. Bazı kimyasal karsinojenlerin, proto-onkogenlerdeki mutasyonları indükleyebildikleri, böylece onkogen oluşumuna neden oldukları belirlenmiştir (Klaunig J.E., 2017).

Siklin D1'i kodlayan gen, bazı kanser türlerinde normalden fazla kopya sayısına sahiptir. DNA'nın amplifikasyonunun sonucu olarak, SiklinD1 geninin çoklu kopyaları oluşur, bunun sonucunda; kanserli hücrelerde olması gereken miktarın fazlasıyla üzerinde Siklin D1 proteinine rastlanır. Normalin üzerindeki SiklinD1 proteini seviyesi, S fazına kontrolsüz girişlere neden olabilmektedir. Bazı kanser çeşitlerinde ise Siklin-D1 gen kopya sayısı normal olmakla birlikte, fazla ifadesi söz konusu olabilmektedir. Belirli paratiroid tümörler ile B-hücre lenfomalarında, Siklin-D1 geni translokasyonları benzeri kromozom anormallikleri bulunabilmektedir. Siklin-D1 genindeki bu farklılıklar, normal olmayan gen ifadelerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Benzer şekilde; Siklin-E geni özellikle lösemi, meme ve kolon kanserleri gibi kanser türlerinde çoğalmakta ve/veya gereğinden fazla ifade edilebilmektedir. Hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli

role sahip bu proteinlerin anormal ifadesi veya periyodik olarak parçalanma kayıpları hücrelerin sürekli olarak hücre döngüsüne devam etmeye hazır tutulmalarına neden olarak; hücrelerin döngüyü terk edememelerine neden olurlar. Bunun sonucu hücreler, G0 hareketsiz fazına giremezler ya da hücre farklılaşmasına uğrayamazlar (Klug ve ark., 2011. s.:442-448).

Ras gen ailesi üyesi bazı genlerin de insan tümörlerinde sıklıkla mutasyona uğramış oldukları görülmektedir. İnsanlara ait tümörlerde bu genlerin %40 kadarının mutasyonlu olduğu tespit edilmiştir. Ras gen ailesinin, hücrede zarın görevleriyle bağlantılı olan, hücrenin büyüme ve bölünme fonksiyonlarını kontrol eden bir dizi iletişim molekülünü kodlamakta olduğu bilinmektedir. Plazma membranının altında büyüme faktörü reseptörlerinin intrasitoplazmik bölümlerinin hemen yanında yer alır. Kendisine GDP bağlı durumda iken inaktif olan ras, büyüme faktörünün uyarısı sonucu GTP'ye bağlanarak aktif hale geçer. Bunun sonucu ras, hem çekirdeğe doğru mitojenik uyarıyı iletecek sinyal silsilesini başlatır hem de intrinsik GTPaz aktivitesi ile GTP'den ayrılır ve yeniden GDP ile bağlanarak inaktif hale geçer. Böylece başlayan mitojenik uyarı da sınırlandırılmış olur. Proto-onkogen ras'ın onkogene dönüşmesine neden olan mutasyonlar çoğunlukla GTPaz'ın işlevinde noksanlığa sebep olurlar. GTP, GDP'ye hidolize olamadığından, ras proteini sürekli olarak aktif durumda kalır ve hücreyi devamlı bölünmesi konusunda tetikler. Bu şekilde hızlı ve sürekli hücre bölünmesi, replikasyon kusurlarının onarılmasına kısıtlı süre tanıdığından, genomik istikrarsızlığa da neden olarak mutasyonların oluşabilmesini kolaylaştırır (Telkoparan ve Tazebay, 2011).

Organizmadaki tümör baskılayıcı genlerin anormallikleri neticesinde, genetik olarak normal olmayan hücreler ortadan kaldırılamayabilir. Genetik hatalar taşıyan bu hücrelerin yok edilememesi, birçok kanser türünün gelişimine katkıda bulunur. Retinoblastoma geni, tümör baskılayıcı genler içinde en önce tanımlanan gendir. RB1 geni ilk olarak çocuk bireylerin gözlerinde tümör oluşmasıyla tanımlanan, kalıtsal bir rahatsızlık olan retinoblastoma çalışmaları sırasında bulunmuştur. Retinoblastoma hastalığının ailesel çeşidinde; kişiler RB1 geninin mutasyonlu bir

allelini taşımaktadır ve bu kişiler, %85 gibi yüksek bir oranda retinoblastomaya ve diğer kanser türlerine de yüksek oranlarda yakalanma ihtimaline sahiptirler (Klug ve ark., 2011. s.:444-446).

Son yıllarda üzerinde önemli araştırmalar yürütülen p53 geni, tümör baskılayıcı genler arasında belki de en önemlisi olma konumundadır. İnsanlarda görülen kanserler arasında sıklıkla mutasyonlar saptanan (bütün kanser olgularının yarısından fazla) genlerden biri de p53 genidir. P53 geni çok sayıda ayrı genlerin transkripsiyonlarını tetikleyen veya durduran bir sentez aracısı olarak görev yürüten ve çekirdekte bulunan bir proteininin kodlanmasından sorumludur. Normal hücrelerde, p53 proteininin devamlı şekilde sentezi gerçekleştirilir, ancak p53 hızla parçalanır, bu nedenle de hücre içinde çok düşük seviyelerde bulunur. Bununla birlikte; p53 proteini, kendisinin aktif olmayan formdan, aktif olan forma dönüşümünü sağlayan, fosforilasyonuna ve asetilasyonuna engel olan Mdm2 şeklinde isimlendirilen diğer bir proteine bağlanır. DNA'nın kimyasal olarak hasar görmesi, DNA'nın iyonizan radyasyona maruziyeti sonucu çift iplik kırıklarının oluşması veya hücrelerin ultraviyole ışına maruziyeti neticesinde meydana gelen DNA-tamir ara ürünlerinin ortaya çıkması gibi olaylar sonucunda çekirdek içerisindeki p53 proteininin miktarında hızlı bir artış görülür. p53 proteini, meydana gelmiş olan DNA hasarına karşı iki ayrı şekilde yanıtın başlamasını sağlayabilmektedir. Birincisi; DNA'nın onarılması amacı ile hücre döngüsünün durdurulması, ikincisi ise DNA'daki hasarın onarılamaması durumunda hücrenin apoptozise yönlendirilmesi şeklindedir (Klug ve ark., 2011. s.:444).

Yeterli kan desteğine sahip olmayan kanser kolonilerinin yarıçapları 0,5 mm'den daha çok genişleyemez. Kan desteği yetersiz olan koloniler, dinlenme durumunda bulunmazlar (hücrenin döngüsündeki G0 fazında gibi olmazlar). Bu haldeki hücre kolonileri kendilerine özgü bir şekilde hızlı proliferasyon olurlar, ancak artan proliferasyon süratinin beraberinde hücre ölümü de artar. İhtiyaca yetecek kadar kan akımının sağlanmasını takiben hücre ölüm hızı düşer ve tümör hızlıca büyür. Büyüyen tümörün yeterince beslenebileceği kan damarlarını oluşturabilmek

amacıyla (anjiogenez) bir takım maddelere ihtiyaç duyulur. Böyle bir ihtiyaç hali sağlıklı dokularda normaldir. Ancak ölçülebilir kanserlerin nerdeyse hepsinde bu maddelerden yalnızca bir tanesi üretilir. Üretilen bu maddenin ismi vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF). Gelişen kanser dokusunun kanlanması için ihtiyaç duyulan taze damarların oluşumunun indüklenmesinde rol alan VEGF, kanser tedavisi esnasında faydalı olarak nitelendirilebilecek bazı ilginç özelliklere sahiptir. VEGF, olgun, artık büyüme ihtiyacı kalmamış damar endotel hücreleri içinde kendine ait reseptörlerin oluşumunu tetikler. Dinlenme fazındaki endotel hücreleri, VEGF reseptörüne sahip değildir ancak; VEGF ile etkileşimleri sonucu bu reseptörü üretirler. VEGF, kan damarlarının oluşumunu tetikleyen çok sayıda başka büyüme faktörünün de sentezlerini ve aktivitelerini indüklemektedir. VEGF, C-Ras ve VEGF üretiminin anormal artmasına neden olan diğer onkogenler ve büyüme faktörleri aracılığı ile indüklenir. Olağan gelişimleri sırasında başka faktörlere de ihtiyacı olan sağlıklı kan damarlarının tersine, oluşumları VEGF aracılığı ile indüklenmiş kan damarları bazı maddeleri sızdırırlar. Örnek olarak, fibrinojen gibi üretimleri yine VEGF ile indüklenmiş olan plazma proteinleri VEGF oluşumu tarafından tetiklenmiş bu kan damarlarının dışına sızmak suretiyle, kanserli dokunun çevresinde süngerimsi, jelimsi halde bir yapı oluştururlar. Oluşan jelimsi yapı, VEGF’ce oldukça zengindir: bu hal anjiogenezin anormal ilerlemesine yol açar. İndüklenen epitel hücrelerinde apoptozisin VEGF tarafından baskılandığı görülmektedir. Bununla birlikte tümörlerin sahip oldukları anjiogenez inhibitörleri vücudun uzak bölgelerindeki tümörlerin büyümelerini inhibe eder. Bunun sonucunda birincil odağın büyümesini yavaşlatan metastazlara neden olur. Bu işleyiş metastazlara sahip primer tümörlerin saptanmasındaki zorluğu ve primer tümörün tespit edilemediği durumlara (orijini bilinmeyen sekonder tümörlere) bir açıklama olabilir (Lowitz ve Casciato., 2012. s.:7).

Normal hücrelere kıyasla daha hızlı şekilde ölmelerine rağmen kanser hücrelerinin ölüm hızı, hücre yığılmasına engel olabilecek kadar yeni hücre oluşumu ile başa çıkamaz. Aradaki bu fark, kanser hücrelerindeki genetik kusurların beraberinde, organizmanın bu hücreleri belirleyip ortadan kaldıramamasına bağlı olarak gelişir. Bütün kanserli dokular, başlangıçta tek bir hücrenin

anormalleşmesinin sonucunda meydana gelirler. Kanseri dokuların bazılarında ise dokunun birden fazla hücresinin karsinojene maruz kalması olarak tanımlanan saha hasarı etkisi veya birtakım kalıtsal defektler sonucu birden çok malign klon oluşumu sonucunda ortaya çıkabilir. Normal hücrelerin çoğunda olgunlaşmaları sırasında geçirecekleri siklus sayısının bir sınırı vardır. Diğer yandan, kanser hücrelerinin böyle bir sınırlaması yoktur. Ölümsüzlük için ortaya konulan mekanizmalardan biri, kromozomların uçlarında yer alan telomerlerdir. Hücrelerin farklılaşması esnasında, normal hücrelerde telomerler zaman geçtikçe kısalır. Bunun aksine kanser hücresi ve kök hücrelerdeki telomerler, telomeraz enzimi tarafından sürekli olarak yenilenir. Bekleneceği gibi normal olarak hücrelerde farklılaşma devam ettikçe, telomeraz enzimi programlı olarak gitgide azalır, tam diferansiye hücre yaşlanır ve nihayetinde çoğalabilme özelliğini kaybederek ölür. Farklı olarak birçok kanser çeşidinde telomeraz enziminin üretimi korunur veya aktive edilir ve sonuç olarak telomer uzunluğu sabit, hücre de ölümsüz şekilde kalır (Yıldız, 2009).

DNA'nın onarılmasındaki veya DNA hasarının saptanmasındaki noksanlıklar neticesinde kanser, hücre heterojenitesine sebep olur. Kanseri hücreler, çoğalmalarını denetleyen mekanizmalara daha az duyarlı ve metastaz gibi uzak doku ve organlarda hayatta kalma becerisine sahip yeni klonlar oluştururlar. Normal hücrelerde veya benign özellikteki tümörlerde görülmeyen metastaz, bir kanser hücresi niteliğidir. Metastaz yapma becerisi, ekstraselüler matrikse yapışmaktan sorumlu hücresel proteinlerin eksikliği veya hasarları, hücrelerin arasındaki etkileşim hataları, bazal membrana anormal tutunmaları, bazal membranın anormal üretimi veya kollajenazlar gibi bazı enzimlerin bazal membrana zarar vermesinden ileri gelir. Normal hücreler, doku kültüründe büyürken tutunabilecekleri solid substrata sıkıca bağlanmadan bölünmezler. Aynı zamanda; normal hücreler, tutunarak büyüdükleri yüzeyi tek tabaka şeklinde kapladıklarında kültür ortamındaki besin maddeleri ve büyüme faktörleri varlığında bile bölünmeyi durdururlar. Kanseri hücreleri ise, yapışacak bir substrat gereksinimi olmaksızın, yarı-katı besiyerinde çoğalabilirler ve hücre kültüründe tek tabakayı tamamladıktan sonra da çoğalmayı sürdürürler. Kanseri hücre kültürlerinde, büyüme faktörlerinin varlığından ve besin miktarından bağımsız olarak, gitgide çoğalan proliferasyon gözlenebilmektedir. Kanseri hücreleri,

yaşamlarını devam ettirebilmek için ihtiyaç duydukları besin maddelerini bitirdikten sonra dahi çoğalmayı sürdürerek, kendi kendilerine zarar verebilirler (Lowitz ve Casciato, 2012. s.:5).

1.1.1. Kanserin Etiyolojisi

Genetik faktörlerin ve çevresel etkenlerin birbirleri üzerlerine eklenmesi ile meydana gelen karsinogenez, birden fazla basamağa sahip olan bir süreçtir. Karsinogenez neden olabilen çevresel etkenler kanser gelişiminin %80-90'ından sorumlu olabilirler (Turna H. 2003). Burada sözü edilen çevresel etkenler; kişilerin üstünde yaşamlarını sürdürdükleri toprak, soluk alıp verdiği atmosfer haricinde; mesleklerini, yaşama tarzlarını, beslenme şekillerini, alkol ve tütün kullanma benzeri alışkanlıklarını da içine almaktadır.

Kansere neden olan etkenler arasında şüphesiz en önemlisi, sigara kullanımıdır. Sigara kullanımına bağlı akciğer kanseri, gelişmiş ülkelerde bir salgın olarak pik noktasına erişmişken bunun aksine Çin'de bu salgın henüz başlangıç aşamasındadır. Kronik enfeksiyonlar, Afrika ve Asya'da; Avrupa ve Kuzey Amerika'nın aksine bazı kanser türlerinin gelişiminde birincil rol oynamaktadır. Beslenme, kanser gelişiminde önemli bir rol oynarken; buna Afrika ve Asya'da aflatoksin gibi karsinojenlere maruziyet sonucu, daha yüksek gelirli ülkelerde ise yüksek kalorili beslenme ile ilişkili fazla kilo ve obezite sonucu neden olur. Bazı kanser türleri alkol kullanımı ile ilgili kişisel tercihler ve güneş ışığına maruziyet ile ilişkilendirirler. İşyerlerinde tehlikeli atıklara maruziyet ve çevresel kirlilik de kansere neden olan önemli başlıklar arasında değerlendirilir (Bray ve ark., 2018).

Dünya üzerinde 2010 yılında en az 1,3 milyar insanın herhangi bir formda tütün kullandığı düşünülmektedir (Glynn ve ark., 2010). Sigara içimine bağlı ölüm

sebeplerinden ilk sıralarda kardiyovasküler rahatsızlıklar, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve akciğer kanseri gelmektedir. 2013 yılında dünyada tütün kullanımı ile ilişkilendirilen ölümlerin sayısı yaklaşık olarak 6 milyondur (WHO, 2013). Kardiyovasküler rahatsızlıklara ve akciğer hastalıklarına neden olan sigara kullanımı aynı zamanda dünya çapında 6 milyon önlenebilir prematür ölümünün de nedenidir (WHO, 2011). Sigara dumanı, çoğunluğu karsinojenik olarak sınıflandırılmış, 7000'in üzerinde kimyasal bileşene sahiptir (IARC 2004). Tütün dumanındaki önemli karsinojenler; poliaromatik hidrokarbonlar, N-nitrozaminler, aromatik aminler ve fenolik aminlerdir (Moorthy ve ark., 2015).

Akciğer kanseri, sigara kullanımıyla arasındaki ilişki son derece net belirlenmiş bir kanser çeşididir. Akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %90'lık bir kesimi sigara kullanımından kaynaklanmaktadır. Akciğer kanserlerinin yanı sıra pek çok kanser türü ile sigara kullanımı arasında bir nedensellik ilişkisi kurulabileceği düşünülmektedir. Sigara ile ilişkilendirilebilecek diğer kanser çeşitlerine örnek olarak gastrointestinal sistem kanserlerinin hemen hepsi lösemi, rahim, böbrek pankreas gibi kanserler gösterilebilir (Dünya Kanser Raporu, 2008).

Aşırı alkol kullanımı ile bağlantılı olduğu gösterilmiş kanserler 4 çeşitlerdir; ağız boşluğu, gırtlak, yemek borusu ve karaciğer kanserleridir. Bütün kanser olgularının neredeyse %3 kadarı fazla alkol tüketimi ile ilişkilidir. Alkol kullanımı ile tütün kullanımının birbirleriyle sinerji göstererek etkileştiği kanser çeşitleri için; ağız boşluğu, gırtlak ile yemek borusu kanserleri sayılabilir. Ağız boşluğu kanserine yakalanma olasılığı tütün kullananlarda da beş misli, fazla alkol tüketenlerde de beş misli artmaktadır. Şayet kişiler alkolü kullanıyor olmalarının yanında tütün de kullanıyorlarsa, böyle bir durumda olasılık 25 kata kadar çıkmaktadır (Turna H. 2003).

Kanser çeşitlerinin bazıları ile kronik enfeksiyonlar arasında güçlü bağlantılar gözlenmiştir. Örnek olarak; *Helicobacter Pylori*'nin neden olduğu kronik gastrik

enfeksiyonla, gastrik lenfoma oluşumu arasındaki bağlantı ortaya konulmuştur (Parsonnet ve ark.). Bunun gibi hepatit B ve C virüsünün hepatoselüler karsinom ile Human Papilloma Virüs, serviks kanserleri ile Epstein Bar Virüsü ise Burkitt lenfoması ile bağlantılı bulunmuşlardır (Dünya Kanser Raporu, 2008). Hava, su ve toprak kirliliği, yüksek kalorili diyet, obezite, düşük hareketlilik, güneş ışığı, iyonizan radyasyon, radon, asbest, aflatoksin, reproduktif durum ve hormonlar gibi pek çok etmen kanser gelişiminin nedenleri arasında yer almaktadırlar.

1.1.2. Dünyada Kanser

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre, 8,2 milyon ölüme neden olan kanser, 2018 yılı verilerine göre tüm dünyada 9,6 milyon ölüme neden olarak insanların hayatlarını kaybetme sebepleri içerisinde kardiyak rahatsızlıkların ardından ikinci sırada yerini almıştır. Ölüm sayılarındaki bu artışın yanı sıra 2012 yılında kansere yakalanan kişi sayısı 14,1 milyon iken 2018 yılı için bu sayı; 18,1 milyona yaklaşmıştır. 2018 yılında küresel olarak gerçekleşen her altı ölümün biri, kanser nedeniyle gerçekleşmiştir (Globocan, 2018).

2012 yılında erkeklerde en fazla tanısı konulan kanserlerin türleri sırasıyla; akciğer (%16,7), prostat (%15), kolorektum (%10), mide (%8,5) ile karaciğer (%7,5) kanserleri olmuştur. Bu kanser türleri aynı zamanda erkek bireylerde en fazla ölüme yol açan kanserler olmuşken, akciğer kanserinin bağıl önemi erkeklerde toplam kanserden ölümlerin %23,6'sını oluşturması nedeniyle artmıştır. Akciğer kanserini; %11,2 ile karaciğer kanseri, %10,1 ile mide kanseri, erkeklerde kanserden ölüme en sık neden olan ikinci ve üçüncü kanser türleri olarak izlemişlerdir (Dünya Kanser Raporu, 2014).

2012 yılında kadınlarda en fazla rastlanan kanser türleri ise sırasıyla; meme (%25,2), kolorektum (%9,2), akciğer (%8,7), serviks (%7,9) ile mide (%4,8) kanseridir. Bu kanser çeşitleri aynı zamanda kadınlarda kanserden ölüme en çok neden olan kanser türleri olurken, meme kanseri kadınlarda toplam kanser ölümlerinin %14,7'sini oluşturarak bağıl önemini bir miktar yitirmektedir. Bunun yanında akciğer kanseri, kadınlarda kanser ölümlerinin %13,8'ine sebep olarak meme kanserinin ardından ikinci sıraya yerleşmektedir (Dünya Kanser Raporu, 2014).

Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde, 2012 yılında en fazla görülen kanser türleri sırasıyla; akciğer (%13), meme (%11,9), kolorektum (%9,7), prostat (%7,9) ile mide (%6,8) kanserleridir. İsmi sayılan türler toplam küresel kanser yükünün nerdeyse yarısını oluşturmaktadır (Dünya Kanser Raporu, 2014).

2012 yılında dünyada erkeklerde akciğer kanseri en yüksek insidans ve ölüm oranına sahiptir (100.000'de 34,2 ve 30,0). Prostat kanseri de akciğer kanserine oldukça yakın olarak ikinci en yüksek insidans oranına sahiptir (100.000'de 31,1). Fakat prostat kanserinden ölüm oranı, akciğer kanserine göre oldukça düşüktür (100.000'de 7,8). İki kanser türünün insidans ve ölüm oranları arasındaki bu farklılık; akciğer kanseri ile mukayese edildiğinde prostat kanserinin ölümcüllük derecesinin daha düşük veya sağkalımın daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Erkeklerde önemli kanserler olan mide, karaciğer ve özofagus kanserleri de, mide kanseri gibi insidansları ve ölüm oranları birbirine yakın olduğundan diğerlerine görece düşük sağkalım oranına sahiptirler (mide 100.000'de 17,4-12,7; karaciğer 100.000'de 15,3-14,3; özofagus 100.000'de 9,0-7,7). Erkeklerde bir diğer önemli kanser türü olan kolorektum kanseri için insidans 100.000'de 20,6 iken ölüm oranı önemli derecede düşük olarak 100.000'de 10,0'dur (Dünya Kanser Raporu, 2014).

2012 yılında dünyada kadınlarda meme kanseri diğer kanser türlerine kıyasla çok yüksek olarak değerlendirilebilecek 100.000'de 43,3 insidansa sahiptir.

Sonrasında görülen kanser türleri sırasıyla; kolorektum (14,3), serviks (14,0), akciğer (13,6), rahim (8,2), mide (7,5) kanserleridir. Her ne kadar meme kanseri görece yüksek olmayan bir ölümcüllük oranına sahip olmasa da; yine de kadınlarda görülen kanser türleri arasında en yüksek ölüm oranına (100.000'de 12,9) sahip kanser türüdür. Bu oran insidansının üçte birinden yüksek olmamakla beraber ikinci sırada gelen akciğer kanserinin ölüm oranının (100.000'de 11,1) çok az üzerindedir. Erkeklerde olduğu gibi; kadınlarda da mide kanserinin ölüm oranı (100.000'de 5,7) insidans değerinin çok altında değildir. Ancak diğer sık görülen kanser türlerinden kolorektum (100.000'de 6,9), serviks (100.000'de 6,8) ve rahim (100.000'de 1,8) kanserleri kendi insidanslarından oldukça düşük ölüm oranlarına sahiptirler (Dünya Kanser Raporu, 2014).

2018 yılında dünyada erkekler arasında en fazla rastlanan kanser çeşitleri; akciğer (%14,5), prostat (%13,5), kolorektum (%10,9), mide (%7,2) ve karaciğer (%6,3) olmuştur. Bu sıralama ve oranlar 2012 yılı verileri ile karşılaştırıldığında; sıralama değişmez iken oranlarında birbirlerine çok yakın oldukları gözlenmektedir. Bu beş kanser türü aynı zamanda erkeklerde en sık görülen kanser türleridir ve 2012 yılında olduğu gibi akciğer kanseri %22 ile 2018 yılında da erkeklerde kanser ölümlerinin en yüksek oranına sahiptir. Akciğer kanserini sıra ile karaciğer (%10,2) ve mide (9,5) izlemektedir. Bu oranlar akciğer kanserinin ölümcüllüğü konusunda 2012 yılında olduğu gibi 2018 yılında da fazlasıyla dikkat çekicidirler (Bray ve ark., 2018).

2018 yılında dünyada kadınlarda en sıklıkla görülen beş kanser çeşidi sırasıyla; meme (%24,2), kolorektum (%9,5), akciğer (%8,4), serviks (%6,6) ve tiroid (%5,1) kanserleridir. Bu sıralama bir farklılıkla 2012 yılındaki sıralamaya benzemektedir. 2012 yılında kadınlarda tüm dünyada görülme sıklığı listesinin beşinci sırasında bulunan mide kanseri, 2018 yılında %4,1'lik oranla yedinci sıraya gerilemiştir. Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda kanserden ölümleri %15'ine neden olurken, akciğer kanseri %13,8'lik oran ile kendisini takip etmektedir (Bray ve ark., 2018).

Kadınlar ve erkekler birlikte değerlendirildiğinde, 2018 yılında tüm dünyada en sık görülen kanser çeşitleri; akciğer (%11,6), meme (%11,6), kolorektum (%10,2), prostat (%7,1) ve mide (%5,7) kanserleridir. 2012 senesi ile kıyaslandığında 2018 yılındaki sıralama değişmezken, oranlar oldukça benzerlik göstermektedirler. 2012 senesinde olduğu gibi bu beş kanser türü, tüm dünyadaki kanser yükünün neredeyse yarısını oluşturmaktadırlar (Bray ve ark., 2018).

2018 yılında tüm dünyada erkeklerde akciğer kanseri en yüksek insidansa (100.000'de 31,5) sahiptir. Akciğer kanserini prostat (100.000'de 29,3) ve kolorektum (100.000'de 23,6) kanserleri takip etmektedir. Fakat bu üç kanser türünden akciğer kanseri; mortalitesinin, insidansına yakınlığı sebebiyle diğer ikisinden ayrılmaktadır. Akciğer kanseri için mortalite 100.000'de 27,1 iken prostat ve kolorektum kanserleri için bu değerler sırası ile 100.000'de 7,5 ve 10,8'dir. Bu durum prostat ve kolorektum kanserlerinin yaygın olmakla birlikte daha az ölümcül veya daha yüksek sağkalım oranına sahip kanser çeşitleri olduğunu düşündürmekteyken, akciğer kanseri için bu durum hem yaygın hem ölümcül olarak yorumlanabilir. Bu üç kanser türünü daha düşük ancak birbirine yakın insidans ve mortaliteye sahip mide (100.000'de 15,7-11,7) ve karaciğer (100.000'de 13,9-12,7) kanserleri takip etmektedir (Bray ve ark., 2018).

2018 yılında dünyada kadınlar arasında insidansı en yüksek olan kanser çeşidi meme (100.000'de 46,3) olmuştur. Meme kanserini sırası ile kolorektum (100.000'de 16,3), akciğer (100.000'de 14,6), serviks (100.000'de 13,1) ve tiroid (100.000'de 10,2) kanserleri izlemektedir. Her ne kadar meme kanserinin insidansı ile mortalitesi (100.000'de 13,0) arasındaki fark nedeniyle fatalitesi düşük olarak değerlendirilse de, yine de meme kanseri sahip olduğu değer ile mortalite sıralamasında diğer kanser türlerini geride bırakarak birinci sırada bulunmaktadır. Diğer önemli kanser türleri için mortalite değerleri, kolorektum: 100.000'de 7,2, akciğer: 100.000'de 11,2, serviks: 100.000'de 6,9, tiroid: 100.000'de 0,49'dur. Burada dikkat çekici olan akciğer kanseri için insidans ve mortalite değerlerinin diğer kanser türlerine kıyasla birbirlerine yakın oluşudur. Bu değerlendirme sonrasında erkekler için olduğu gibi

kadınlar içinde akciğer kanserinin yüksek fataliteye sahip olduğunu söylemek yanlış olmaz (Bray ve ark., 2018).

Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde kanser vakalarının neredeyse yarısının sadece Asya Kıtası'nda görüldüğü ve kanserden ölümlerin yarısından fazlasının, dünya nüfusunun %60'ının yaşadığı Asya Kıtası'nda gerçekleştiği görülmektedir. Avrupa Kıtası kanser vakalarının %23,4'üne ev sahipliği yaparken kanserden ölümlerin %20,3'ü dünya nüfusunun %9'unun yaşadığı bu kıtada gerçekleşmiştir. Bunu %21 kanser vakası oranı ve %14,4 kanserden ölüm oranı ile Amerika Kıtası izlemiştir. Avrupa ve Amerika Kıtalarının aksine kanserden ölüm oranları Asya (%57,3) ve Afrika (%7,3) Kıtalarında vaka oranlarından (sırası ile %48,4 ve %5,8) daha büyüktür. IARC bu eğilimin nedenini; farklı kanser türlerinin farklı dağılımına, bu bölgelerdeki düşük prognoz ile ilişkilendirilmiş kanser tiplerinin yüksek frekansına ve zamanında tanı ve tedaviye ulaşmadaki kısıtlı imkânlarla bağlıyor. Ayrıca insani gelişmişlik indeksi (Human Development Index- HDI) yüksek ülkeler, düşük veya orta seviyedeki ülkelere göre 2-3 kat daha yüksek kanser insidanslarına sahiptirler (Bray ve ark., 2018).

1.1.3. Türkiye'de Kanser

Bütün dünya üzerinde olduğundan farksız olarak, ülkemizde de başı çeken toplum sağlığı sorunlarından biri kanserdir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2018 senesi için açıkladığı ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde, iyi ve kötü huylu tümörler Türkiye'deki ölümlerin %19,7'sine neden olmuşlardır. Bu oran ölümlerin %38,4'üne sebep olan dolaşım sistemi hastalıklarından sonra en yüksek orandır. Ölüm sebebi olarak; iyi ve kötü huylu tümörleri, toplam ölümlerin %12,5'ini oluşturan solunum sistemi hastalıkları üçüncü sırada izlemektedir (Çizelge 1.1) (TÜİK, 2018).

Çizelge 1.1. Türkiye’de Ölüm Nedeni İstatistikleri.

	2017		2018	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Toplam	423.878	100,0	421.164	100,0
Dolaşım Sistemi Hastalıkları	7.267	39,5	161.920	38,4
İyi Huylu ve Kötü Huylu Tümörler	81.886	19,3	83.163	19,7
Solunum Sistemi Hastalıkları	50.224	11,8	52.568	12,5
Sinir Sistemi ve Duyu Organları Hastalıkları	20.623	4,9	20.766	4,9
Endokrin, Beslenme ve Metabolizma Hast.	20.219	4,8	20.074	4,8
Dışsal Yaralanma Nedenleri ve Zehirlenmeler	21.533	5,1	18.462	4,4
Diğer(Enfeksiyon ve Parazit Hastalıkları, Mental ve Davranışsal Bozukluklar, Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Dokusunun Hastalıkları vb.)	62.126	14,7	64.211	15,2

(TÜİK, 2018)

Türkiye’de gerçekleşen toplam 421.164 ölümün 83.163’ü iyi ve kötü huylu tümörlerden gerçekleşirken, sadece kötü huylu tümörlerden ölenlerin sayısı 81.129 oldu. Kötü huylu tümörler arasında %30,8 ile en yüksek orana larinks ve soluk borusu/bronş/akciğer malign tümörleri sahiptir. Bunları her ikisi de %8,2’lik orana sahip olan lenfoid ve hematopoetik kötü huylu tümörler ile midenin kötü huylu tümörleri izlemektedir (TÜİK, 2018).

2015 senesi istatistiklerinin verdikleri bilgiler doğrultusunda, Türkiye’de erkeklerde 97.830, kadınlarda 69.633 kişinin bir kanser hastalığına yakalanmış olduğu düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığı’nın 2015 verilerine göre, Türkiye’de kanser insidansı erkekler için 100.000’de 247,6 kadınlar için 100.000’de 177,5’tir. Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın toplam insidans ise 100.000’de 212,6’dır. Bu insidans verileri geçmiş yıllarla karşılaştırıldığında bir artış gözlenmektedir (Çizelge 1.2) (Sağlık Bakanlığı, 2017).

Çizelge 1.2. Türkiye’de Senelere Göre Kanser İnsidansları.

	2002	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Erkek	154,2	269,7	261,4	275,0	277,7	267,9	246,8	247,6
Kadın	113,0	173,3	168,7	182,2	188,2	186,5	173,6	177,5
Toplam	133,5	221,5	215,1	228,6	233,0	227,2	210,2	212,6

(Sağlık Bakanlığı, 2017)

Türkiye içinde erkeklerde sıklıkla rastlanan üç kanser çeşidi sırasıyla; akciğer, prostat ve kolorektal kanserlerdir. İlk sırada yer alan trakea, akciğer ve bronş kanserlerinin insidansı 100.000’de 52,5, prostat kanserinin insidansı 100.000’de 33,1 ve üçüncü sırada yer alan kolorektal kanserlerin insidansı ise 100.000’de 23,1’dir. Türkiye’de erkekler arasında sıklıkla rastlanan kanser çeşitlerinin yıllara göre değişen insidansları incelendiğinde genel olarak sıralamada bir değişiklik bulunmadığı gözlenmektedir (Çizelge 1.3). 2009 yılından önceki verilere kapsamı ve kalitesi nedeniyle ihtiyatlı yaklaşılması uygun olur (Sağlık Bakanlığı, 2017).

Çizelge 1.3. Türkiye’de Yıllara Göre Erkeklerde Sıklıkla Rastlanan Kanser Türleri.

	2002	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Trakea, Akciğer ve Bronş	42,2	66,0	61,0	62,3	60,4	59,3	52,5	52,5
Prostat	11,5	36,1	33,8	37,1	39,2	36,4	32,9	33,1
Kolorektal	11,8	21,0	20,7	22,4	24,7	24,4	22,8	23,1
Mesane	12,4	21,4	20,7	20,9	22,3	21,1	19,3	20,2
Mide	11,6	16,2	16,1	17,1	16,4	15,9	14,3	14,2
Non-Hodgkin Lenfoma	1,4	7,2	7,0	7,2	7,7	6,9	7,2	6,9
Böbrek	3,0	6,3	5,5	6,9	7,0	7,0	6,4	6,8
Larinks	6,9	8,1	7,7	8,1	7,8	7,0	6,2	6,6
Tiroid	0,5	4,5	4,7	5,1	5,4	5,6	5,5	6,0
Pankreas	3,1	5,4	5,7	5,6	5,8	6,3	5,1	5,6

(Sağlık Bakanlığı, 2017)

Türkiye içinde kadınlarda sıklıkla rastlanan kanser türleri; meme, tiroid ve kolorektal kanserleridir. Kadınlar arasında en fazla rastlanan kanser çeşidi olan meme kanserinin insidansı 100.000’de 43,8, tiroid kanserinin insidansı 100.000’de 21,7 ve kolorektal kanserin insidansı 100.000’de 14,4’tür. Ülkemizde kadınlar arasında en çok rastlanan kanser türlerinin seneler içinde değişen insidansları incelendiğinde; erkeklerde olduğu gibi genel olarak sıralamada bir değişiklik bulunmadığı gözlenmektedir (Çizelge 1.4). 2009 yılından önceki verilere kapsamı ve kalitesi nedeniyle ihtiyatlı yaklaşılması gerekliliği unutulmamalıdır (Sağlık Bakanlığı, 2017).

Çizelge 1.4. Türkiye’de Kadınlarda Çok Rastlanan Kanserlerin Yıllık İnsidansları.

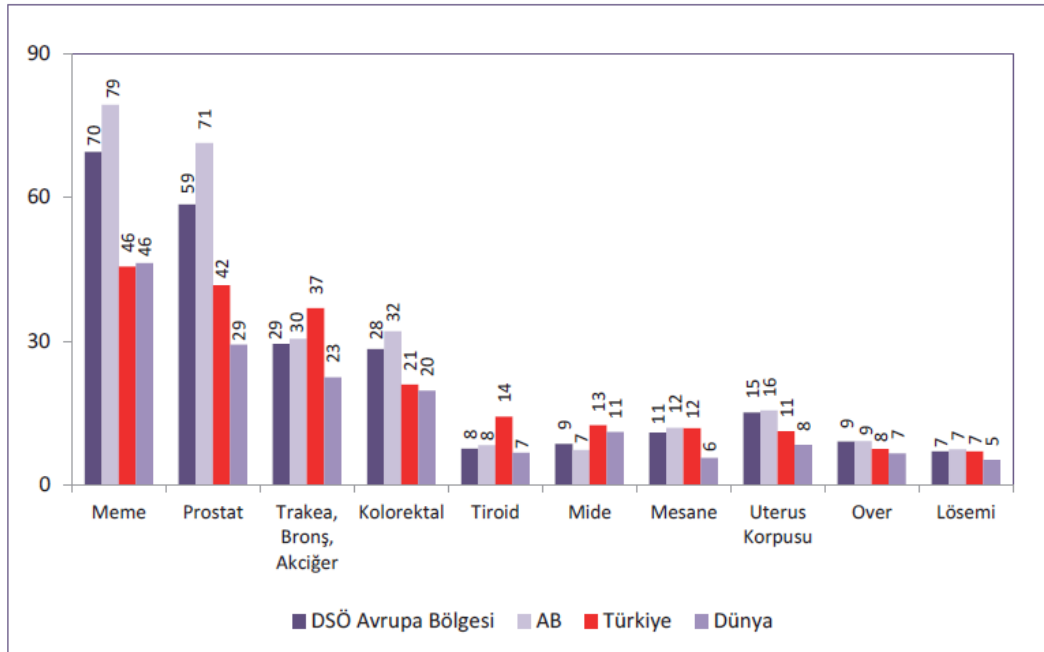
	2002	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Meme	31,9	40,6	38,6	44,2	46,8	45,9	43,0	43,8
Tiroid	3,5	18,6	18,1	20,4	20,3	21,3	20,7	21,7
Kolorektal	9,3	13,4	13,1	13,3	15,2	15,3	13,8	14,4
Uterus Korpusu	4,3	9,3	9,6	10,5	10,1	9,9	9,8	10,0
Trakea, Akciğer ve Bronş	5,2	8,1	8,0	7,8	9,3	10,0	8,7	9,0
Mide	6,0	8,1	7,2	7,9	7,8	7,1	6,5	6,3
Over	5,9	6,9	6,6	7,3	7,3	7,0	6,1	6,4
Non-Hodgkin Lenfoma	1,2	5,3	5,3	5,0	5,2	5,3	5,0	4,9
Uterus Serviksi	3,9	4,5	4,0	4,5	4,5	4,6	4,0	4,5
Beyin ve Diğer Sinir Sistemi	3,8	5,0	4,4	4,5	4,7	4,7	4,1	4,1

(Sağlık Bakanlığı, 2017).

Türkiye kanser verileri (Sağlık Bakanlığı, 2017), Globocan 2018 (Bray ve ark., 2008) verileriyle karşılaştırıldığında; Türkiye’de kanser insidansı (Erkekler için 100.000’de 247,6; kadınlar için 100.00’de 177,5), erkeklerde dünya insidansının (100.000’de 218,6) üzerinde seyrederken kadınlarda dünya insidansından (100.000’de 182,6) bir miktar daha düşüktür. Sık görülen kanser türleri açısından Türkiye’de kanser sıralaması Avrupalı ülkelerinkine yakındır. Erkekler arasında en çok rastlanan kanser akciğer kanseri iken, kadınlar arasında ise meme kanseri en sık görülen kanser çeşididir. Fakat toplam oran birçok Avrupa ülkesine kıyasla düşüktür.

Dikkate değer şekilde meme kanseri ile prostat kanserinde oran düşükken, çoğu Avrupa ülkesiyle mukayese edildiğinde akciğer kanserinde oranın ciddi şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum büyük olasılıkla yüksek oranda tütün kullanım alışkanlığıyla ilişkili olabilir. Zira Türkiye, Dünya üzerinde en çok tütün tüketilen ülkelerin arasında yer almaktadır. Türkiye’de kadınlar arasında en çok rastlanan kanser çeşidi olan meme kanseri, kanser tanısı alan dört kadın hastadan birine konulan tanı olmaktadır. Türkiye’de meme kanseri teşhisi konan kadınların %44’ü 50-69 yaşları arasında, %40’ıysa 25-49 yaşları arasındadır. Evrelerine göre değerlendirildiğinde; meme kanserli vakaların %11,5’i ileri evrededir (Sağlık Bakanlığı, 2015).

Erkekler arasında olduğu gibi kadınlarda da en çok rastlanan kanser çeşitleri arasında üçüncü sırada olan kolorektal kanserler; Türkiye’de erkeklerde 100.000’de 23,1 kadınlarda ise 100.000’de 14,4 insidansa sahiptir (Sağlık Bakanlığı, 2017). DSÖ’nün Globocan 2018 verileri ışığında, Türkiye’de çok rastlanan on kanser türünün yabancı ülkelerle mukayesesi (Dünya, Avrupa Birliği ve DSÖ Avrupa Bölgesi) Şekil 1.3’te sunulduğu biçimdedir.



Şekil 1.3. Türkiye’de Çok Teşhis Edilen 10 Kanser Türünün Uluslararası Karşılaştırması (Sağlık Bakanlığı, 2017).

DSÖ Globocan 2018 verilerine göre, Türkiye’de meme kanseri insidansı dünya geneli ile paralellik gösterirken; Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında daha düşüktür. Türkiye ve dünyada meme kanseri için insidans 100.000’de 46 iken bu değer Avrupa Birliği ülkeleri için 100.000’de 79’dur. Kolorektal kanserler içinde benzer bir tablo oluşmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2017).

Kolorektal kanserler için Türkiye’ye ait insidans dünya geneli ile benzerlik gösterirken Avrupa ülkelerinde olan insidanstan daha düşüktür. Türkiye’de kolorektal kanserler için insidans Globocan 2018’e göre 100.000’de 21 iken bu değer dünyada ülkemizdekine çok yakın olarak 100.000’de 20, Avrupa Birliği ülkelerinde ise 100.000’de 32’dir (Sağlık Bakanlığı, 2017).

DSÖ’nün tahmini verilerine dayanan Globocan 2018 verilerine göre, Türkiye’de prostat kanseri insidansı dünya genelinden yüksek ancak Avrupa Birliği ülkelerinde olandan düşüktür. Türkiye için 100.000’de 42 olarak açıklanan prostat kanseri insidansı dünya geneli için 100.000’de 29, Avrupa Birliği ülkelerinde ise 100.000’de 71’dir (Sağlık Bakanlığı, 2017).

1.1.4. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri bütün dünyada en fazla teşhis edilen kanser türü olmasının yanında, kanserden kaynaklanan ölümlerin de en yaygın nedenidir. Kısaca akciğer dokusunun sağlıklı hücrelerinin gereksiz ve kontrolsüz çoğalmak suretiyle akciğer içerisinde kitle oluşturması şeklinde tanımlanabilir. Oluşmuş olan tümör birincil olarak olduğu alanda büyümeye başlar, sonraki evrelerde; komşu dokular ya da dolaşım yolu ile uzaktaki organları hedef alıp yayılmak yolu ile (karaciğer, kemik, beyin vb. gibi) zarara neden olurlar. En agresif kanser türlerinden biri olan akciğer kanserinde, hastaların beş senelik sağ kalma oranları %10-15 olarak verilmektedir

(Howlader ve ark., 2012). En düşük evre olan Evre-1A'da bile 5 yıllık sağkalım sadece %50 olurken, dördüncü evre hastalarda bu oran %2'dir (Shepherd ve ark., 2007).

1.1.4.1. Dünyada Akciğer Kanseri

Akciğer kanserinin 2018 yılı içinde yeni tanı konulan kanserlerin %11,6'sını oluşturduğu tahmin edilmektedir (Globocan, 2018). Bu, yaklaşık 2,1 milyon yeni akciğer kanseri hastası demektir. Bu hastaların yaklaşık 1,7 milyonu akciğer kanserinden ölmüştür. Bu rakam toplam kanser ölümlerinin yaklaşık %18,4'üdür (Bray ve ark., 2018). Bu değerler akciğer kanserini hem insidans hem de mortalite olarak dünyada diğer kanser türlerinin en önüne, birinci sıraya taşımaktadır.

Akciğer kanseri erkekler için, Doğu Avrupa, Batı Asya (eski Sovyet ülkeleri) ve Kuzey Afrika'da çoğu ülkede ve bazı spesifik Doğu Asya (Çin) ve Güneydoğu Asya (Myanmar, Filipinler ve Endonezya) ülkelerinde kanserden ölümlerin birincil sebebidir. Erkeklerde gözlenen en yüksek insidanslar Mironezya/Polinezya'da Doğu Asya'da (100.000'de 40'ın üzerinde oranlarla Çin, Japonya ve Kore) ve Avrupa'nın çoğunda, özellikle Doğu Avrupa'da (dikkat çekici bir şekilde Macaristan'da 100.000'de 77,4) gözlenmektedir. Kuzey ve güney bölgelerde orta düzeyden yükseğe değişkenlik gösterse de (Morocco-100.000'de 31,9 ve Güney Afrika 100.000'de 28,2) Afrika genel olarak dünyada erkeklerde en az akciğer kanseri insidansına sahip bölgedir (Bray ve ark., 2018).

Akciğer kanseri birçok ülkede kadınların kanserden ölümlerinin en önemli nedenidir. Daha büyük insidans oranlarına Kuzey Amerika'da, Kuzeybatı Avrupa'da (özellikle Danimarka ve Hollanda) Avustralya/Yeni Zelanda'da ve listenin en tepesinde olacak şekilde Macaristan'da (100.000'de 41,4) rastlanmaktadır. Dikkate

değer bir örnek olarak; Çin'deki kadınlarda akciğer kanseri insidansı (100.000'de 22,8) ile çeşitli Batı Avrupa ülkelerindeki (örneğin Fransa:100.000'de 22,5) insidans oranları, iki bölge arasındaki kadınlarda sigara kullanımındaki önemli farka rağmen farklılık göstermemektedir (Bray ve ark., 2018). Çin'deki kadınlardaki düşük sigara içme oranına rağmen görülen bu yüksek akciğer kanseri insidansının, ısınma ve pişirme amaçlı kömür kullanımı dolayısıyla dumana maruziyetle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çeşitli bölgeler arasında akciğer kanseri oranları arasında; tütün salgınının ciddiyet derecesini ortaya koyacak şekilde, tütün maruziyetindeki farklılıklara (içim miktarı ve süresi) bağlı olarak yirmi kata varan farklar bulunmaktadır. İngiltere, Amerika, Finlandiya, Avustralya, Yeni Zelanda ve Almanya gibi, sigara içiciliğinin erken dönemde yerleştiği bazı yüksek gelirli ülkelerde erkeklerde sigara içme oranlarındaki azalmaya paralel olarak, aynı nesillerde akciğer kanseri oranlarında bir pikin ardından azalma görülmektedir (Parkin ve ark., 2001). Doğu Avrupa ülkelerinin de içinde bulunduğu 26 Avrupa ülkesinde yaşları 35-64 arasında değişen erkeklerde yakın zamanda yapılmış bir çalışmada, akciğer kanseri insidansının son yıllarda düşme eğiliminde olduğu, bununla birlikte Bulgaristan'da oranların artmakta olduğu gözlenmiştir (Lortet-Tieulent ve ark., 2015).

Tütün kullanımı salgınının henüz erken döneminde olan ülkelerde gözlem ve veri eksik kalmaktadır. Çin ve Endonezya'da sigara içme oranı ya pik noktaya ulaşmıştır ya da yükselmeye devam etmektedir (Jha, 2009). Sigaranın bırakılması ve sigaraya başlanılmaması yönünde alınan önlemlere rağmen, birçok Afrika ülkesinde akciğer kanseri oranları artmakta ve birkaç onyıl da artacak gibi görünmektedir (Parkin ve ark., 2012).

Son yıllarda geliştirilen cerrahi tekniklere ve bazı kombine tedavi yöntemlerine rağmen akciğer kanseri en ölümcül kanserlerden biri olmayı sürdürmektedir. 2000-2014 yılları arasında 741 ülke takip edilerek yapılan bir çalışmada, dünya çapında

beş yıllık sağkalım oranları %10 ile %20 arasında değişen çok düşük oranlara sahip olduğu ortaya konulmuştur (Allemani ve ark., 2018).

1.1.4.2. Türkiye’de Akciğer Kanseri

Bütün dünya üzerinde olduğuna benzer şekilde; Türkiye’de de en çok ölüme yol açan kanser çeşidi akciğer kanseridir. 2015 yılı Sağlık Bakanlığı verileri; akciğer kanserinin tüm popülasyonda en sıklıkla rastlanan kanser türü olduğunu söylemektedir. Akciğer kanseri erkeklerde görülme sıklığı bakımından birinci sırada yer alırken, kadınlarda; sırası ile meme, tiroid, kolorektum ve uterus kanserlerinden sonra beşinci en sık rastlanan kanser türüdür. TÜİK’in 2018 yılı verilerine göre akciğer kanserinin neden olduğu ölümlerin tüm kanser türlerinden kaynaklanan ölümlere oranı %30,8’dir. Sağlık Bakanlığı’nın 2015 yılı verilerine göre akciğer kanserinin erkeklerde insidansı 100.000’de 52,5, kadınlarda ise 100.000’de 9,0’dur.

Türkiye’de akciğer kanserlerinin niteliklerini incelemek amacı ile Türk Toraks Derneği’nin (TTD) gerçekleştirdiği geriye dönük bir araştırmada, 11849 akciğer kanseri hastalardan (11849 kişi) erkeklerin yüzdesi %90,4 iken, kadınlar toplam hastaların ancak %9,6’sını oluşturmuşlardır. Vakaların önemli kısmının (yaklaşık %57) 46-65 yaş aralığında oldukları gözlemlenmiştir. Hastaların neredeyse %90’ı için tütün kullanımının söz konusu oluşu da araştırmanın dikkat çeken bir diğer yönü olmuştur (Türk Toraks Derneği, 2002).

Türkiye’de en sıklıkla görülen akciğer kanseri çeşidi, skuamöz hücreli kanserdir, bu kanser çeşidini yaklaşık bir yüzde ile küçük hücreli kanser ile adenokarsinoma takip etmektedirler. Büyük hücreli kanser ise akciğer kanseri olgularının arasında nadiren rastlanan bir çeşit kanserdir (Türk Toraks Derneği, 2002). Akciğer kanseri hastalarının önemli kısmına ileri veya lokal ileri evrelerde

tanı konulabilmektedir. Akciğer kanseri olgularının yaklaşık %70 kadar tanının konulması sırasında cerrahi müdahale şansını yitirmiş olmaktadır. Türkiye’de teşhis konulduğu anda cerrahi şansını yitirme yüzdesi dünyaya kıyasla fazladır. Türk Toraks Derneği’nin 2002 senesindeki araştırmasında vakaların yaklaşık %87 kadarı ileri evre olarak saptanmışlardır. Akciğer kanseri olgularının evreleri uyarınca sıralanışı Çizelge 1.5’te gösterilmiştir.

Çizelge 1.5. Türkiye’de Akciğer Kanseri Olgularının Evrelerine Göre Dağılımı.

	Evre-I	Evre-II	Evre-IIIA	Evre-IIIB	Evre-IV
Yüzde	5,6	7,7	14,2	32,1	40,4

Türk Toraks Derneği (2002)

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Türkiye kanser istatistik raporlarında akciğer kanserlerinin %16,1’i küçük hücreli akciğer kanseri iken, %80,5’i küçük hücreli dışı akciğer kanserleridir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri arasında en yüksek orana sahip olanı %47,1 ile adenokarsinomdur. Adenokarsinomları sırası ile yassı hücreli akciğer kanserleri (%38,2), büyük hücreli akciğer kanserleri (%1,9) ve sınıflandırılmamış (NOS-not otherwise specified) (%12,7) akciğer kanserleri izlemektedir (Çizelge 1.6) (T.C.S.B. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri. 2015).

Çizelge 1.6. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tiplerinin Dağılımı.

	Yassı Hücreli	Adenokarsinom	Büyük Hücreli	NOS
Yüzde	38,2	47,1	1,9	12,7

(Sağlık Bakanlığı, 2015)

1.1.4.3. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması

Günümüzde bütün kanser çeşitlerindeki benzer şekilde akciğer kanseri için de kişiye özgü (hedefe yönelen) tedavi seçenekleri sonucu sağkalım başarısının yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Uygulanacak tedavinin kişiselleştirilebilmesi için kaçınılmazdır ki ayrı ayrı bireylerde ortaya çıkan kanser vakalarının özelliklerinin çok iyi irdelenmesi gerekmektedir. Akciğer kanserlerinin klinik radyolojik ve histomorfolojik görünümüleri yanında antijenik özelliklerini de belirleyen protein yapılarının bilinmesinin tedaviye önemli katkılar sunacağı düşünülmesi, sınıflandırmanın önemine dikkat çekmektedir (Yıldız, 2017).

Sınıflandırmanın amacı, benzer özelliklere sahip tümörlerin aynı başlık altında toplanması, birbirinden farklı nitelikler sergileyenlerin ise birbirlerinden ayrılmasının sağlanmasıdır. Böylelikle yapılan sınıflandırmanın tanıyı kolaylaştırması, hastanın klinik seyrinin öngörülmesine yardımcı olması ve tedaviye yol gösterici olması beklenmektedir.

Akciğer kanserlerinde küçük biyopsiler ve ince iğne aspirasyon sitolojisi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Sınırlı miktardaki doku ve hücrede alt tip tayini konusunda ayırıcı tanı yapabilmek için tümörün antijenik özelliklerini yansıtan immünohistokimyasal incelemelere sıklıkla başvurulmaktadır. Böylece tümörlerin sadece histomorfolojik nitelikleri değil, protein yapıları da tanı ve sınıflandırmada önem kazanmaktadır. Kişiye özgü tedavi seçeneklerinin yaygınlaşması ile tümörün genetik özelliklerini ortaya koyan moleküler testler de tanının konmasında ve sınıflandırmada sıklıkla kullanılır hale gelmişlerdir. Dünya Sağlık Örgütü, akciğer tümörleri sınıflandırmasında, küçük biyopsiler ve sitolojik örneklerde histopatolojik tanı algoritmasında immünokimyasal incelemenin de bulunduğu yeni bir yaklaşım belirlemiştir (Travis ve ark., 2015). Bu yeni yaklaşıma göre epitelial akciğer kanserinin sınıflandırılmasına Çizelge 1.7’de yer verilmiştir.

Çizelge 1.7. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması.

Ana grup	Alt Tipleri
“Adenokarsinoma	Lepidik adenokarsinom, Asiner adenokarsinom, Papiller adenokarsinom, Mikropapiller adenokarsinom, Solid adenokarsinom, İnvaziv müsinöz adenokarsinom, Kolloid adenokarsinom, Fetal adenokarsinom, Enterik adenokarsinom, Minimal invaziv adenokarsinom, Preinvaziv lezyonlar
Yassı Epitel Hücreli Karsinom	Keratinize yassı epitel hücreli karsinom, Nonkeratinize yassı epitel hücreli karsinom, Bazaloid yassı epitel hücreli karsinom, İn situ yassı epitel hücreli karsinoma
Nöroendokrin Tümörler	Küçük hücreli karsinom, Kombine küçük hücreli karsinom, Büyük hücreli nöroendokrin karsinom, Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom, Karsinoid tümörler, Tipik karsinoid tümör, Atipik karsinoid tümör, Diffüz idiyopatik nöroendokrin hücre hiperplazisi
Büyük hücreli karsinom	
Adenoskuamöz karsinom	
Sarkomatoid karsinomlar	Pleomorfik karsinom, İşsi hücreli karsinom, Dev hücreli karsinom, Karsinosarkom, Pulmoner blastom
Diğer ve sınıflandırılmayan karsinomlar	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom, NUT karsinom
Tükürük bezi tipi tümörler	Mukoepidermoid karsinom, Adenoid kistik karsinom, Epitelyal-miyoepitelyal karsinom, Pleomorfik adenom
Papillomalar	Yassı epitel hücreli papillom, Glandüler papillom, Mikst skuamöz ve glandüler papillom
Adenomlar	Sklerozan pnömositom, Alveoler adenom, Papiller adenom, Müsinöz kistadenom, Müköz gland adenomu”

(Travis ve ark., 2015)

1.1.4.4. Akciğer Kanserine Yol Açan Etmenler

Akciğer kanserlerinin gelişimi, genetik faktörler ile çevresel faktörlerin birbiri üzerine eklenmesi ile ortaya çıkan çok basamaklı ve karmaşık bir süreçtir. Yine de bugün biliyoruz ki akciğer kanserinin gelişiminde yaklaşık %90 oranla çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu sonuca, kanser insidanslarının zamanla değişen davranış ve/veya maruziyetlere göre değişiklik gösterdiğini gözler önüne seren çeşitli retrospektif epidemiyolojik çalışmalardan varıyoruz. Bu maruziyetlere; tütün kullanımı, radon gazı maruziyeti, asbest maruziyeti ve hava kirliliği örnek olarak verilebilir.

1.1.4.4.1. Çevresel Faktörler

Akciğer kanserinde en önemli çevresel risk faktörünün tütün kullanımı olduğu konusunda günümüzde şüpheye yer kalmamıştır. Globocan 2018'e göre Batı toplumlarında görülen akciğer kanserlerinin %80'inden fazlası tütün kullanımı ile ilişkilidir ve tütün kullanımının kısıtlanabilmesi durumunda önemli ölçüde önlenabilir olduğu düşünülmektedir. Her dokuz tütün kullanıcısından biri akciğer kanserine yakalanmaktadır (Jemal ve ark., 2005). Uzun süreli sigara içicilerinde akciğer kanseri riskinin hiç sigara içmeyenlere oranla 10 ile 30 kat arasında yükseldiği gösterilmiştir (Mattson ve ark., 1987). Tütün dumanı ile maruz kalınan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrozaminler ve benzeri pek çok maddenin karsinojen etkinlikleri belirlenmiştir. Tütün kullanmaya başlama yaşı, tütünün ne süre ile kullanıldığı, günlük içilen miktar, tütünün cinsi ve kalitesi, ürünün filtreli olup olmadığı, içerdiği tar ve nikotin miktarı gibi birçok faktör akciğer kanserinin gelişiminde etkili olmaktadır (Harris ve ark., 2004) (Pisani ve ark., 2002).

Pasif içiciliğin de maruziyet derecesine bağlı olarak doza göre değişen oranlarda akciğer kanseri riskini yükselttiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Araştırmacılar, sigara içmeyenlerde oluşan akciğer kanserlerinin en az %17'sinin çocukluk ve ergenlikte pasif içicilik dolayısıyla maruz kalınan tütün dumanına bağlı olduğunu söylemektedir (Jannerich, 1990).

Dünyanın pek çok yerinde odun ve kömür yaşam alanlarında ısınma ve pişirme amacıyla kullanılan en yaygın yakıtlar olmayı sürdürmektedir. Çin'de evlerde kömür kullanımı ile akciğer kanseri arasındaki ilişki gösterilmiştir (Luo ve ark., 1996). Avrupa'da yapılan bir çalışmada evlerinde ömür boyu kömürle ısınma sağlayan kişilerde akciğer kanseri riskinin yükseldiği gözlenmiştir (Lissowska ve ark., 2005). Hava kirliliği sanayileşmenin de bir sonucu olarak dünya çapında çok önemli bir problem haline gelmiştir. Fosil yakıt kullanımı sonucu oluşan ve çevreye yayılan potansiyel karsinojenik ürünlerle akciğer kanseri riski arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Dockery ve ark., 1993) (Pope ve ark., 2002).

Çeşitli işyerlerinde sıklıkla rastlanan bazı kimyasalların akciğer için karsinojen olduğu öne sürülmüştür. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), radon, nikel, krom, klorometileterler, kadmiyum, berilyum, asbest ile arseniği karsinojen olarak tanımlandırmıştır. Dünya çapında akciğer kanserinden ölümlerin, erkeklerde %10'u, kadınlarda ise %5'inin bu akciğer karsinojenlerine mesleki maruziyetle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Fingerhut ve ark., 2006).

1.1.4.4.2. Genetik Faktörler

Genetik faktörler, akciğer kanseri vakalarının çevresel faktörlere kıyasla daha az bir kısmından sorumlu tutulsalar da, yine de hastalığın sebeplerinin aydınlatılması açısından araştırılmaya değer bir saha olarak karşımıza çıkmaktadır. Aile içinde

akciğer kanseri öyküsünün bulunması bazı çalışmalarda akciğer kanseri riskini yükselten bir faktör olarak belirtilmiştir. 32 ayrı çalışmayı içeren bir meta analiz çalışmasında, ailesinde akciğer kanseri öyküsü bulunanlarda, üstelik hiç sigara içmeyenlerde dahi 2 kat artmış akciğer kanseri riski bulunduğu gösterilmiştir (Matakidou ve ark., 2005).

Akciğer kanserinde soya çekim konusunda yapılan bir araştırmada 6q23-25 kromozomu üzerinde bir bölgeyle akciğer kanseri riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Bailey-wilson ve ark., 2004). Bu duruma tütün kullanımı öyküsü de eklendiğinde akciğer kanseri riskinde 3 kat artışa neden olduğu da gösterilmiştir.

Genel olarak akciğer kanserine yatkınlığın genetik temeli, belirli tümör tipine olabilecek yatkınlığa göre daha çok araştırılmıştır. Yapılan genom araştırmalarında aralarında nikotinik asetilkolin reseptörlerini ve telomeraz üretimini regüle eden genleri de içeren, akciğer kanseri ile ilişkilendirilen üç ayrı (5p15, 6p21, 15q25) bölge tespit edilmiştir (Dünya Kanseri Raporu, 2014).

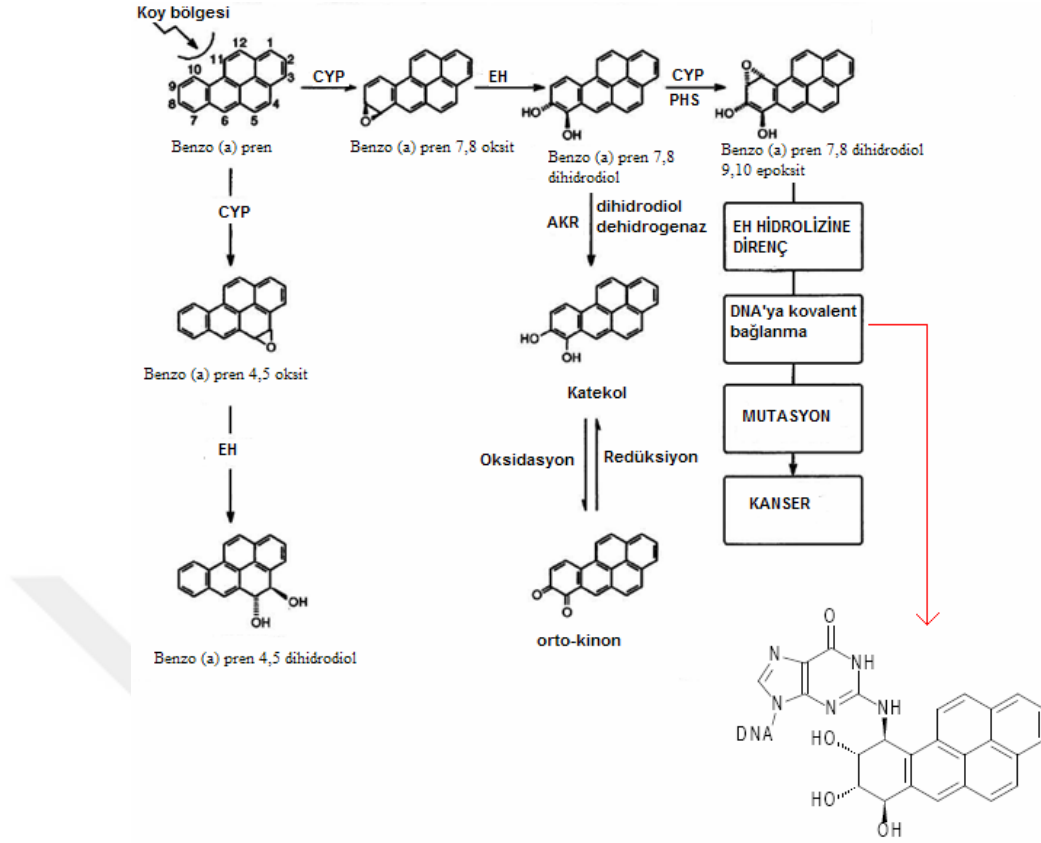
Bir diğer yaklaşım da tütün veya diğer karsinojenlerin akciğer dokusunda absorpsiyonlarının, metabolizmalarının ve/veya birikimlerinde rol oynayan genlerin araştırmalara hedef yapılması şeklindedir. Örneğin tütün dumanı karsinojenlerinden PAH'lar nitrozaminler ve aromatik aminlerin aktivasyonu ve konjugasyonunda rol oynayan enzimleri kodlayan genlerde olabilecek genetik polimorfizmler çokça araştırılmıştır. Bu bileşenlerin metabolizmaları hem faz-I enzimleri (oksidasyon, redüksiyon, hidroliz) hem de faz-II enzimleri (konjugasyon) ile gerçekleştirilmektedir. Genetik polimorfizmleri üzerinden bu araştırmalara konu olan enzimlere; CYP1A1, glutatyon S-transferaz (GST), CYP2E1, myeloperoksidaz (MPO), CYP1B1 ve mikrozomal epoksit hidrolazlar (mEH) örnek olarak verilebilir.

1.2. Mikrozomal Epoksit Hidrolaz (mEH)

Mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi ilk olarak 1970’de Watabe ve Kanehira tarafından tavşan karaciğerinden izole edilmiştir. Sonrasında Oesch ve arkadaşları tarafından 1974’te insan karaciğerinde de gösterilmiştir. Ana olarak ökaryotik hücrelerin endoplazmik retikulumlarının mikrozomal fraksiyonlarına yerleşik olan mikrozomal epoksit hidrolazlar 127 farklı organizmada saptanmışlardır.

Mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi, benzo(a)pren gibi epoksitlerin, transdihidrodiollere hidrolizlenerek reaktif ara ürünler oluşmasına yol açan bir enzim gibi görev aldığı halde (Laasanen ve ark., 2002), aren, alken ve alifatik epoksitlerin hidrolizi sonucu oluşan reaktif ara ürünlerin detoksifikasyonundan sorumlu bir enzim olarak da fonksiyon görmektedir (Gsur ve ark., 2003). Dolayısıyla mEH, biyoaktivasyon ve detoksifikasyon olmak üzere ikili rol oynayan bir enzimdir (Shou ve ark., 1996).

PAH’lar akciğer kanserinin birincil sebebi ve sigara dumanındaki en iyi bilinen karsinojenlerden biridir. Bir PAH olan ve sigara dumanı, egzoz dumanı ve çok pişmiş gıdalarda bulunan benzo(a)pren CYP’ler ile benzo(a)pren 7,8 oksite çevrilir. Yeni oluşan molekülü mEH enzimi metabolize ederek onu çok karsinojenik olan benzo(a)pren 7,8 dihidrodiole çevirir (Şekil 1.4). Burada mEH’in kimyasal madde detoksifikasyon görevinin yanı sıra bazen de kimyasal maddeleri aktive edebileceği görülür (Hirvonen, 1999).



Şekil 1.4. Benzo(a)pren Aktivasyonu ve DNA-katım Ürünü Oluşumu.

İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz geninde (*EPHX1*) enzim aktivitesini etkileyen iki polimorfizm vardır (Hassett ve ark., 1994). Bunlardan birincisi ekzon-3 polimorfizmi olup burada proteinin 113'üncü pozisyonundaki tirozin aminoasidi histidin aminoasidi ile yer değiştirmiştir (Tyr113→His113). Burada esas olarak T bazının C bazına dönüştüğü single nükleotid polimorfizmi bulunmaktadır. Bu olay enzim aktivitesinde %50 oranında bir azalmaya neden olduğundan ekzon-3 polimorfizmi yavaş allel olarak bilinir. İkincisi ekzon-4 polimorfizmi olup burada proteinin 139'uncu pozisyonundaki histidin aminoasidi arjinin aminoasidi ile yer değiştirmektedir (His139→Arg139). Burada A bazının G bazına dönüşmesiyle enzim aktivitesinde %25 oranında bir artış meydana geldiğinden ekzon-4 polimorfizmi hızlı allel olarak bilinir (Takeyabu ve ark., 2000).

Varyant metabolize edici enzim gen allellerinin, benzo(a)prenin genotoksitesine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ekzon-3 polimorfizminin yani

yavaş allelin azalan kromozom hasarı ile ekzon-4 yani hızlı allelin ise yüksek kromozom hasarı ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Salama ve ark., 2001). Benzo(a)pren maruziyetinin risklerini, benzo(a)prendiolepoksitin hemoglobin, serum albumin ve DNA katım ürünleri oluşturabilme miktarı üzerinden değerlendiren bir çalışmada, ekzon-3 mutant ve heterozigot allelleri ile ekzon-4 yabancı tip allelleri kombine edilerek yapılan analizde; en düşük enzim aktivitesine sahip olabilecek bu kombinasyon, hiç DNA katım ürünü oluşmaması ve serum albumine bağlanmanın ise çok düşük seviyelerde gerçekleşmesi sonucunu getirmiştir (Pastorelli ve ark., 1998).

Tamamı sigara kullanıcısı olan akciğer kanseri hastalar ve kontrollerle yapılmış bir çalışmada, yüksek aktiviteye sahip olması beklenen allelin, düşük enzim aktivitesine sahip olması beklenen allele göre; sigaradan kaynaklı akciğer kanserine yakalanma riskinin 2,66 kat daha fazla olduğu sonucu ortaya çıkarılmıştır (Benhamou ve ark., 1998). Çinlilerden oluşan popülasyonda, mikrozomal epoksit hidrolaz geninin her iki ekzon mutasyonlarının da akciğer kanseri ile ilişkisi incelenmiş, bu genin polimorfizminin Çinli popülasyonda akciğer kanserine yatkınlıkla ilişkili olabileceği iddiasıyla; His139Arg mutasyonunun akciğer kanseri riskini iki kata kadar yükselttiği gösterilmiştir (Persson ve ark., 1999).

Afro-Amerikalılarda; ekzon-3 mutant allel ile ve her iki ekzon kombine değerlendirildiğinde beklenen en düşük enzim aktivitesine sahip allel kombinasyonu, düşük akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Varılan bu sonuçlar neticesinde genetik olarak azaltılmış mikrozomal epoksit hidrolaz enzim aktivitesinin akciğer kanserinden korunmaya yardımcı bir etken olabileceği iddia edilmektedir (London ve ark., 2000).

Akciğer kanseri ve *EPHX1* genindeki Tyr113His polimorfizmi arasındaki bağlantıyı inceleyen bir meta-analiz çalışmasında; toplam değerlendirmede anlamlı bir ilişki saptanamaz iken, etnisiteye bağlı alt gruplarla çalışıldığında, Tyr113His

polimorfizminin, Asyalı bireylerde, akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu ve riski yükselttiği gözlenmiştir (Zhang ve ark., 2015). Sadece ekzon-3 polimorfizminin incelendiği bir başka meta-analizde; genel değerlendirmede akciğer kanseri ile mikrozomal epoksit hidrolaz gen polimorfizmi arasında bir ilişki belirlenmez iken, etnik olarak farklı alt gruplar değerlendirildiğinde; bu polimorfizmin Asyalılar için artan akciğer kanseri riski ile ilişkili, beyaz ırktan olanlarda ise azalan akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Wang ve ark., 2013). Yapılan bir başka meta-analiz çalışmasında sonuçlar; ekzon-3 polimorfizminin Asyalılar için akciğer kanseri riskinde artışa, beyaz ırkta ise akciğer kanseri riskinde azalmaya neden olduğu şeklinde bulunmuştur (Tan ve ark., 2014).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada ekzon-3 polimorfizminin artan akciğer kanseri riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılırken, sigara kullananlarda bu riskin çok daha belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir (Tilak ve ark., 2011). Avusturyalı beyazlarda yapılan bir çalışmada; akciğer kanseri ile mikrozomal epoksit hidrolaz enzim polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiştir. Ekzon-3 polimorfizmi, akciğer kanseri riskinde azalma ile ilişkilendirilmiş, benzer veya tersi bir ilişki ekzon-4 polimorfizmi için saptanamamıştır. Aynı çalışmada hastalığın histolojik alt tipleri de incelenmiş ve adenokarsinoma riskinin ekzon-3 polimorfizmi ile azaldığı görülmüştür (Gsur ve ark., 2003). Akciğer kanseri ile mikrozomal epoksit hidrolaz enzim polimorfizmi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada, yüksek enzim aktivitesine sahip olması beklenen genotipler için akciğer kanseri riski, düşük enzim aktivitesi beklenen genotiplere göre belirgin şekilde artmış olarak saptanmıştır. Saptanan bu ilişki adenokarsinoma söz konusu olduğunda daha da belirgin olarak ifade edilmiştir (Park ve ark., 2005).

Asyalı akciğer kanseri hastalarından oluşan bir çalışmada; katılımcıların geneli incelendiğinde hem ekzon-3 hem de ekzon-4 polimorfizimleri ile akciğer kanseri riski arasında bir ilişki saptanmazken, sadece sigara içen bireyler incelendiğinde ekzon-3 varyant allel taşıyıcısı bireylerde akciğer kanseri riskinde artış gözlenmiştir (Yin ve ark., 2001). Bununla birlikte Kuzeybatı Akdenizli beyazlarda yürütülmüş bir

çalışmada; her iki ekzon homozigot mutant genotipinin, yabanıl genotiple karşılaştırıldığında azalan akciğer kanseri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (To-Figueras ve ark., 2001).

50 yaş altı, erken evre akciğer kanseri 638 hastanın katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada; genel değerlendirmede mikrozomal epoksit hidrolaz gen polimorfizmi ve akciğer kanseri olasılığı arasında bir bağlantı saptanmamışken, örnek kümesi yoğun sigara içen erkeklerle sınırlandırılıp ekzon-4 polimorfizmi enzim aktivitesinde değişikliğe neden olmadığı bilinen rs2854455 polimorfizmi birlikte değerlendirildiğinde; akciğer kanseri riskinde dikkat çekici bir artışa neden oldukları gözlenmiştir (Timofeeva ve ark., 2010). Pasif sigara dumanına maruz kalan (sigara kullanan ve kullanmayan) bireylerde gerçekleştirilen bir araştırmada hem ekzon-3 hem de ekzon-4 polimorfizmleri; sırası ile 2,9 ve 2,1 kat yükselmiş akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmişlerdir (Fathy ve ark., 2014).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, ekzon-3 polimorfizmi akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Mutant allel frekansının hastalarda kontrollere kıyasla dikkat çekici şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte ekzon-4 polimorfizmi ile akciğer kanseri arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Aynı çalışmada her iki ekzon polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde; çok düşük enzim aktivitesi göstermesi beklenen kombinasyon (His113His/His139His) artan akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Heterozigot ekzon-3 genotipe sahip bireylerde evrelerin çoğunlukla daha ileri olduğu lenf nodu metastazı riskinin ikiye katlandığı sonucuna varılmıştır (Erkişi ve ark., 2010).

Her iki ekzon polimorfizminin beklenen enzim aktiviteleri üzerinden değerlendirilerek yapılan bir çalışmada; düşük enzim aktivitesi göstermesi beklenen genotiplerin azalan akciğer kanseri riskine neden oldukları sonucuna varılmıştır (Kiyohara ve ark., 2006). Li ve arkadaşlarının yaptıkları analizde ekzon-3 mutasyonu, azalan akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilirken, ekzon-4 mutasyonu

artan akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmektedir. Her iki ekzonda gerçekleşen mutasyonlar sonucu beklenen enzim aktivitelere göre değerlendirildiklerinde; düşük enzim aktivitesi beklenen kombinasyon azalan akciğer kanseri riski ile yüksek enzim aktivitesi beklenen kombinasyon ise artan akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2011). Sadece ekzon-4 polimorfizmi için yapılan bir diğer çalışma, benzer şekilde His139Arg polimorfizminin akciğer kanseri için yükselen risk ifade ettiğini desteklemektedir (Liu ve ark., 2013).

Afrikalı ve Meksikalı Amerikalılarda yapılan bir çalışmada; her iki ekzon polimorfizmi ile Afrikalı Amerikalılarda akciğer kanseri riski arasında bir ilişki saptanmamışken, ekzon-4 polimorfizminin Meksikalı Amerikalılarda akciğer kanseri riskinde yükselmeye neden olduğu, genç bireylerde bu yükselişin daha da arttığı belirlenmiştir. Ekzon-3 polimorfizmi ile Meksikalı Amerikalıların genelinde akciğer kanseri riski ile ilişkisi bulunmamışken, 65 yaşından daha genç bireylerde yükselen riske neden olduğu sonucuna varılmıştır (Wu ve ark., 2001).

Mikrozomal epoksit hidrolaz enzim ekspresyonunun, çeşitli kanser türlerinde, kemoterapiye yanıt ve sağkalım süreleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalara da rastlanmaktadır. Bunlardan birinde artan mikrozomal epoksit hidrolaz ekspresyonunun, meme kanserli hastalarda tamoksifene cevabı azaltarak prognozu kötüleştirdiği gösterilmiştir (Fritz ve ark.,2001). Bir diğer çalışmada ise küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında, mikrozomal epoksit hidrolaz enzim ekspresyonu ile hastaların yaşam süreleri arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Hastalar kemoterapi rejimlerine göre ayrılıp; sadece doksurubisin ve sisplatin kullanan hastalarda ekspresyon seviyesi ve yaşam süreleri incelendiğinde; ekspresyon seviyelerindeki artışın yaşam sürelerindeki kısalma ile ilişkisi çok daha dikkat çekici olmuştur (Lin ve ark., 2006).

1.3. Çalışmanın Amacı

Mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi, ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin ve bu polimorfizmlerin ekspresyona olan etkilerinin; mesane, kolon, özofagus, over, meme ve akciğer gibi çeşitli kanser türleri açısından risk teşkil edip etmediklerine dair çalışmalar mevcuttur. Mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi, sadece hastalığa neden olan ksenobiyotiklerin aktivasyonunda veya deaktivasyonunda rol almayıp, aynı zamanda hastalığın tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin aktivasyonu veya deaktivasyonunda da görev almaktadır. Bu çoklu görevleri sebebiyle; hastalığa yakalanma riskine, hastalığın şiddetine, tedavide kullanılan ilaçların etkinliğine, iyileşme oranlarına ve sağkalım sürelerine doğrudan veya dolaylı etki etmektedir. Bu etkilerinin araştırılması; kanser kemoterapisinin kişiselleştirilmesi, uygulanacak ilaç rejimin belirlenmesi, etkinliğinin artırılması ve sağkalım süreci içinde yaşam konforunun yükselmesi konusunda çok değerli klinik faydalar sağlayacaktır.

Bu nedenlerle; bu çalışmada, mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda, platin içeren tedaviye verdikleri cevap ve sağ kalma süresi üzerinde bir etki oluşturup oluşturmadıklarının incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Gereçler

2.1.1. Kullanılan Kimyasallar

PCR Master Mix (Qiagen, Almanya)
Primerler (Applied Biosystems, ABD)
Probe'lar (Applied Biosystems, ABD)
İzopropil alkol (Merck, Almanya)
Etil alkol (Merck, Almanya)
DNA izolasyon kiti (Promega Corporation, ABD)

2.1.2. Kullanılan Cihazlar

-80°C'lik derin dondurucu (Sjnidars Scientific)
Rotor Gene Q 5-plex real-time PCR cihazı (Qiagen, Almanya)
-20°C'lik derin dondurucu (Electrolux)
Rotatör (Labinco B.V. L28, Hollanda)
Nanodrop NP100
Vortex (Biosan FVL-2400N, Litvanya)
Mikro santrifüj (Biosan FVL-2400N, Litvanya)

2.2. Kullanılan Yöntem

2.2.1. Deney Kurgusu

Çalışma; Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde primer küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) teşhisi, gerek görüntüleme teknikleri gerekse de patoloji metotları kullanılarak her iki biçimde de konulmuş ve platin içeren tedavi uygulanan, 124'ü erkeklerden ve 12'si kadınlardan oluşan toplamda 136 hasta gönüllüden alınmış olan kan numuneleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Erkeklerde ortalama yaş: 56 ± 9 (ortalama $\pm$ SH, aralık 34-75), kadınlarda ortalama yaş: 58 ± 8 (ortalama $\pm$ SH, aralık 44-69) ve çalışmada yer alan tüm hastalarda ortalama yaş: 56 ± 9 (ortalama $\pm$ SH, aralık 34-75)'dur. Hastaların tamamı Şubat 2002 ve Kasım 2005 tarihleri aralığında izlenmişlerdir. Hastalardan alınan onay sonrası, kan numuneleri, çalışma ekibimiz içinde yer alan hekim nezaretinde alınmıştır. Çalışmanın sonunda ulaşılabilecek verilerin detaylı bir şekilde incelenebilmesi amacıyla katılımcıların hepsinin yeme içme, tütün ve kahve tüketimleri, geçmişte geçirmiş oldukları rahatsızlıklar gibi çeşitli bilgilerin toplanmasını amaçlayan anket formu ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurtulmuştur (örnekleri, ekte sunulmaktadır). Formların doldurulması ve numune alma işlemlerinin ardından kan örnekleri soğuk zincir şartlarında laboratuvarımıza getirilmiştir. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gereken etik kurul onayı, kan örneklerinin toplandığı Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na verilmiştir.

2.2.2. KHDAK Hastalarına Teşhis Koyma Yöntemleri

Teşhis konulabilmesi amacıyla hastalarda yapılan incelemelerde, gerek görüntüleme gerekse de patolojik yöntemlerin her ikisinin de uygulanması esas kabul edilmiştir. Görüntüleme yöntemi olarak, direk göğüs grafisi, akciğer, sürrenal ve beynin bilgisayarlı tomografisi ile kemik sintigrafisi metotları kullanılmıştır. Patolojik yöntemlerdense, ince iğne aspirasyon biyopsisi, bronkoskopik biyopsi ile cerrahi kullanılarak elde edilen biyopsi örnekleri kullanılmıştır.

2.2.3. Uygulanan Kemoterapi Rejimleri

Toplam 136 kişiden oluşan gönüllü hastalar, uygulanan tedavi protokolleri bakımından iki ayrı grup olarak değerlendirilmişlerdir. İlk grup tedavi protokollerinde platinle birlikte etoposid kullanılan hastalar, ikinci grup ise tedavi protokollerinde platinin yanında başka kemoterapötik ajanlar kullanılan hastalardan oluşmaktadır. Platin ile etoposid kullanılan hastalara; 1. gün, cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2$), etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$) verilmiştir. 2. ve 3. günler sadece etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$) verilmiştir (n=86). Platin ve başka kemoterapötik ajan kullanılan hastalara; cisplatin-gemsitabin kombinasyonunda, 1. gün cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2$), gemsitabin ($1250\text{mg}/\text{m}^2$), 8. gün gemsitabin ($1250\text{ mg}/\text{m}^2$) verilmiştir (n=12), cisplatin-dosetaksel kombinasyonunda, cisplatin ($75\text{mg}/\text{m}^2$) ve dosetaksel ($75\text{ mg}/\text{m}^2$) verilmiştir (n=7), cisplatin-vinorelbin kombinasyonunda, 1. gün cisplatin ($80\text{ mg}/\text{m}^2$), vinorelbin ($30\text{mg}/\text{m}^2$) ve 8. gün vinorelbin ($30\text{mg}/\text{m}^2$) verilmiştir (n=9), paklitaksel-karboplatin kombinasyonunda, 1. gün paklitaksel ($225\text{mg}/\text{m}^2/2$), karboplatin (hedeflenen AUC=5 için, Glomerüler Filtrasyon Sürati+ 25mg) ve 8. gün paklitaksel ($225\text{mg}/\text{m}^2/2$) verilmiştir (n=12), cisplatin-paklitaksel kombinasyonunda, 1. gün paklitaksel ($225\text{mg}/\text{m}^2/2$), 2. gün cisplatin ($80\text{ mg}/\text{m}^2$) verilmiştir (n=10). Bahsi geçmekte olan dozajlar, yalnızca tek kür için uygulanan dozajlardır. Tek kür için süre 21 gün olarak uygulanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri uyarınca gerçekleştirilen

radyolojik değerlendirmelerin yapılmasına ikinci k r n sonrasında başlanılmaktadır. Bundan kaynaklı olarak çalışma grubu en az ikinci k r kemoterapi alan hastalardan oluşturulmuştur.

Akciğer kanserli hastalarda uygulanan kemoterapi neticesinde alınan yanıtlar DSÖ  l  tleri (akciğer kanserli hastalarda tedavi sonrasında radyolojik değerlendirme) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu kriterler kısaca şöyledir; tam yanıt: bir ay süre ile tüm hedef lezyonların kaybolması, kısmi yanıt: bir ay süre ile tüm hedef lezyonların toplamının %50 veya daha fazla azalması, stabil hastalık: ne kısmi yanıt kadar azalma ne de progresif hastalık kadar artma, ilerleyici hastalık: bir lezyonda ya da birden fazla sayıda lezyonda %25’den fazla büyüme ya da yeni lezyonların oluşması söz konusudur. Değerlendirme sonucunda: stabil hastalık ile ilerleyici hastalık sahibi olan hastaları yanıt vermeyen hasta grubu içine, tam yanıt ile kısmi yanıt veren hastaları ise yanıt vermeyenler grubu içine dahil ederek hastalar gruplandırılmışlardır.

2.2.4. DNA’nın İzole Edilmesi

Kan numunelerinden genotiplerin belirlenmesi amacıyla Miller ve arkadaşlarının (1988) yöntemlerine uygun olarak hazırlanan kitin kullanılması ile elde edilen ve -20  C’de saklanmakta olan DNA  rnekleri kullanılmıştır.

Buna göre; kan örnekleri, homojen bir hal alana dek yaklaşık 10 dakika rotatör yardımı ile çevrilme işlemine bırakılmıştır. 1,5 ml hacimli steril mikrosantrifüj tüpü içine 900  l hücre parçalayıcı çözelti konulmuştur. Rotatör ile homojen bir hal alan kan örneğinden 300  l alınıp daha önce tüpe konulmuş olan parçalayıcı çözeltiye eklenmiş ve mikropipetle 5-6 defa pipetleyerek karıştırılmıştır.

Hazırlanmış olan karışım 21-22° C’de 10 dakika süresince rotatör yardımı ile çevrildikten sonra 13.000g-16.000g aralığında 20 saniye santrifüj edilmiştir. Tüpün dibine çökmüş olan lenfositlerin dağıtılmamasına dikkat edilerek tüpün üst kısmında kalmış olan kısım ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Tüpün dibindeki sıvıdan 10-20 µl bırakılarak, lenfositler dağılana dek tüp vorteksle karıştırılmıştır. Ardından 300 µl çekirdeği parçalayıcı çözeltiden eklenmiş ve karıştırmak için 6-7 defa pipetlenmiştir. Bunun neticesinde oluşan viskoz çözeltinin üstüne 100 µl proteinleri çöktürücü çözeltiden eklenerek, proteinlerin parçalar halinde görünecek şekilde gelmesine dek vortekslenmiştir. 13.000-16.000 × g’de 3 dakikalık santrifüjün sonucunda koyu kahverengi protein çökeltisi gözle görünecek biçimde dibe çökmüştür.

Tüpün üzerinde kalan kısmı, içerisinde 300 µl 21-22° C sıcaklıkta izopropil alkol olan, 1,5 ml hacminde steril mikrosantrifüj tüpüne alınmıştır. Karışım, alt üst edilerek, DNA iplik şeklinde görünür hale gelene dek karıştırılmış ve 13.000-16.000 × g’de 1 dakika santrifüjlenerek DNA’nın çökmesi sağlanmıştır. DNA’nın zarara uğramamasına özenilerek izopropil alkol, dökülme suretiyle ya da pipet aracılığı ile ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Sonrasında 21-22° C sıcaklıkta 300 µl % 70’lik etil alkol DNA’nın üzerine eklenerek tüpün kenarlarının temizlenmesi sağlanmıştır. 13.000-16.000 × g’de 3 dakikalık santrifüjün ardından, tekrar DNA’nın zarara uğramamasına özen göstererek etil alkol dökülmek suretiyle ya da pipet kullanılarak, ortamdaki uzaklaştırılmıştır. 15 dakika tüpteki etil alkol uçurularak tüpün kuruması sağlanmıştır. Sonrasında 100 µl DNA rehidratasyon çözeltisinden eklenerek, DNA’lar yaklaşık 16-18 saat 21-22° C sıcaklıkta bekletilmiş ve saklanmak üzere -20°C’lik derin dondurucuya kaldırılmıştır.

2.2.5. DNA’nın Saflığı ile Miktarının Tayin Edilmesi

DNA’nın kan numunelerinden izole edilmelerinin ardından miktarının tayin edilmesi amacıyla DNA çözeltileri nanodrop NP-100 ölçüm aygıtında 260 nm/ 280

nm dalga boylarında gösterdikleri absorbands değerleri belirlenerek sahip oldukları DNA miktarı $\mu\text{g/ml}$ cinsinden belirlenmiştir. Bu işlemin soncunda: 1,7 ile 2,0 aralığında bir değere sahip olan çözeltilerin uygun saflık seviyesinde DNA içerdikleri gösterilerek, izolasyon işleminin başarısı teyit edilmiştir. Uygun saflıkta DNA içeren bir çözeltinin 260/280 nm’lerde verdiği absorbands değerlerinin oranı yaklaşık 1,8 olması beklenir. 260/280 nm’lerde gözlenen absorbands değerlerinin oranı 1,8’den büyük ise RNA kontaminasyonundan, küçükse protein kontaminasyonundan şüphe edilmelidir. Yeterli saflıktaki RNA çözeltisinin 260/280 nm dalga boylarında vereceği absorbands değerlerinin birbirlerine oranı ise 2,0 olarak ölçülür.

2.2.6. mEH Tyr113His (rs1051740) Mutasyonuna Ait Genotiplerin Belirlenmesi

mEH genindeki ekzon-3 (Tyr113His) polimorfizminin belirlenmesi için Tranah ve ark.’nın (2005) Real-time PCR yönteminden uyarlanarak aşağıda açıklandığı şekilde 136 örnek için çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

mEH Tyr113His (rs1051740) mutasyonuna ait genotipler, TaqMan probolar kullanılarak allelik ayırım ile Real-time PCR tekniği ile belirlenmiştir. Buna göre 50 μl reaksiyon hacminde 25 μl QuantitectProbe PCR master mix (Qiagen, Almanya), forward primer (5’-ACTGGAAGAAGCAGGTGGAGATT-3’) ve reverse primer (5’-CGTTTTGCAAACATACCTTCAAT-3’) ile minor Groove binder (MGB1) probları (5’- FAMAACAGACACCCTCACT;5’- VIC-CTCAACAGATACCC) belirtilen dizilimlerde ve sırasıyla 0,4 μM ve 0,15 μM konsantrasyonlarında kullanılarak ve yapışma sıcaklığı 60 santigrat dereceye ayarlanarak 45 PCR döngüsü ile DNA örnekleri Rotor Gene Q 5-plex real-time PCR cihazında (Qiagen, Almanya) çoğaltılmıştır. Çalışılan örneklerde PCR ile amplifikasyonun ardından genotipler, cihaza ait allelik ayırım analiz yazılımı ile belirlenmiştir. Buna göre; sadece yabancı

tip allele sahip örnekler homozigot yabancı tip genotip olarak, sadece mutant allele sahip örnekler homozigot mutant genotip olarak, hem yabancı tip allel hem de mutant allele sahip örnekler ise heterozigot genotip olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

2.2.7. mEH His139Arg (rs2234922) Mutasyonuna Ait Genotiplerin Belirlenmesi

mEH genindeki ekzon-4 (His139Arg) polimorfizminin belirlenmesi için Tranah ve ark.'nın (2005) Real-time PCR yönteminden yararlanarak aşağıda açıklandığı şekilde çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

mEH His139Arg (rs2234922) mutasyonuna ait genotipler, Tranah ve ark.'nın (2005) Real-time PCR yönteminden yararlanarak TaqMan probolar kullanılarak allelik ayırım ile Real-time PCR tekniği ile belirlenmiştir. Buna göre 50 µl reaksiyon hacminde 25µl QuantitectProbe PCR master mix (Qiagen), forward primer (5'-GGGCTGGACATCCACTTCATC-3') ve reverse primer (5'-CCAGCCGTGCACCATCA-3') ile minor Groove binder (MGB1) proboları (5'-FAM-AGGCCGTACCCCGA; / 5'-VIC-AGGCCATACCCCG) belirtilen dizilimlerde ve sırasıyla 0,4 µM ve 0,15 µM konsantrasyonlarında kullanılarak ve yapışma sıcaklığı 60 santigrat dereceye ayarlanarak 45 PCR döngüsü ile DNA örnekleri Rotor Gene Q 5-plex real-time PCR cihazında (Qiagen, Almanya) çoğaltılmıştır. Çalışılan örneklerde PCR ile amplifikasyonun ardından genotipler, cihaza ait allelik ayırım analiz yazılımı ile belirlenmiştir. Buna göre; sadece yabancı tip allele sahip örnekler homozigot yabancı tip genotip olarak, sadece mutant allele sahip örnekler homozigot mutant genotip olarak, hem yabancı tip allel hem de mutant allele sahip örnekler ise heterozigot genotip olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

2.2.8. Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Mikrozomal epoksit hidrolaz geni polimorfizmleri ile kemoterapiye karşı alınan yanıtlarla yaş, cinsiyet ve evre gibi faktörler arasındaki ilişkiler ki-kare ve Fischer exact test kullanılarak değerlendirilmiştir. Mikrozomal epoksit hidrolaz geni polimorfizmlerinin sağ kalma süreleri ile ilişkileri Kaplan-Meier testi ve log-rank yöntemi kullanılmak suretiyle belirlenmiştir.

Hazard oranı (HR) hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanma durumları, hastalıklarının evreleri ile tümörlerin histolojik tipleri için düzeltilmiş çoklu regresyon analizi kullanılarak belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılığın değerlendirilmesinde 0,05'ten küçük hesaplanan p değerleri anlamlı sayılmışlardır. Hesaplamalar sırasında SPSS versiyon23 programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya katılan 136 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastanın; yaş, cinsiyet, tümör histolojisi ve evresi, uygulanan ilaç rejimi, uygulanan tedaviye yanıtları, sağkalım süreleri ve yapılan deney sonuçlarına göre mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 ve ekzon-4 genotipleri Çizelge 3.1’de gösterilmiştir. Çizelge 3.2 ise hasta gönüllülerin cinsiyetleri, yaşları, evreleri, histolojileri, uygulanan kemoterapi protokolleri ve sigara kullanma özelliklerinin kemoterapiye verdikleri yanıtlara göre dağılımlarını göstermektedir. Buna göre; hastanın yaşı, cinsiyeti, kullandığı ilaç rejimi, sigara içme durumu, hastalığın evresi ve histolojisinin: kemoterapiye alınan yanıtı etkilemediği gösterilmiştir ($p>0,01$).

Çizelge 3.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
1	AT	73	Erkek	Epidermoid	4	Mutant	Yabanıl Tip	YV	12	Etoposid-Sisplatin
2	MB	66	Erkek	Epidermoid	4	Mutant	Yabanıl Tip	YM	13	Paklitaksel-Karboplatin
3	EK	62	Erkek	Epidermoid	3	Mutant	Yabanıl Tip	YV	9	Paklitaksel-Karboplatin
4	NY	65	Kadın	Adeno	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	14	Paklitaksel-Karboplatin
5	AB	55	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	11	Paklitaksel-Sisplatin
6	EU	71	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	24	Vinorelbin-Sisplatin
7	MD	64	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	8	Paklitaksel-Sisplatin
8	RG	42	Erkek	Epidermoid	4	Mutant	Yabanıl Tip	YM	25	Etoposid-Sisplatin
9	AD	63	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	25	Etoposid-Sisplatin
10	HY	66	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	24	Paklitaksel-Karboplatin
11	RA	43	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	21	Paklitaksel-Sisplatin
12	AK	69	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YV	22	Vinorelbin-Sisplatin
13	LD	66	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	11	Paklitaksel-Karboplatin
14	VS	61	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	16	Vinorelbin-Sisplatin
15	SB	45	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Mutant	YV	18	Gemsitabin-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
16	HK	48	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Heterozigot	YV	19	Paklitaksel-Sisplatin
17	NE	58	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	22	Paklitaksel-Sisplatin
18	NU	49	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YV	5	Paklitaksel-Karboplatin
19	İA	46	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Heterozigot	YV	12	Etoposid-Sisplatin
20	HN	53	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Mutant	YM	13	Etoposid-Sisplatin
21	ŞC	42	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	23	Gemsitabin-Sisplatin
22	ŞC	56	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	22	Paklitaksel-Sisplatin
23	EE	52	Kadın	Adeno	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	18	Vinorelbin-Sisplatin
24	CA	61	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	24	Etoposid-Sisplatin
25	EN	55	Erkek	Epidermoid	4	Mutant	Yabanıl Tip	YM	18	Etoposid-Sisplatin
26	ZE	51	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	21	Vinorelbin-Sisplatin
27	TA	45	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Mutant	Yabanıl Tip	YM	10	Gemsitabin-Sisplatin
28	MK	62	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	33	Paklitaksel-Sisplatin
29	AK	44	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	18	Etoposid-Sisplatin
30	NE	59	Kadın	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	15	Paklitaksel-Karboplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
31	ŞK	59	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	16	Etoposid-Sisplatin
32	HA	65	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	17	Etoposid-Karboplatin
33	AÇ	54	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	18	Paklitaksel-Sisplatin
34	MD	64	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Heterozigot	YM	32	Dosetaksel-Sisplatin
35	DT	39	Erkek	Epidermoid	3	Mutant	Yabanıl Tip	YM	5	Gemcitabin-Sisplatin
36	KÇ	60	Erkek	Adeno	4	Mutant	Heterozigot	YM	9	Etoposid-Sisplatin
37	MŞ	58	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	19	Dosetaksel-Sisplatin
38	RT	44	Kadın	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	18	Gemcitabin-Sisplatin
39	AT	55	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	7	Etoposid-Sisplatin
40	İY	68	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Mutant	Yabanıl Tip	YM	9	Etoposid-Sisplatin
41	YA	44	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	19	Paklitaksel-Karboplatin
42	DK	63	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	14	Vinorelbin-Sisplatin
43	RK	75	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	10	Etoposid-Sisplatin
44	İP	70	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	9	Etoposid-Sisplatin
45	MV	51	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	11	Etoposid-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
46	MÖ	49	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	29	Dosetaksel-Sisplatin
47	NÇ	64	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	15	Dosetaksel-Sisplatin
48	YK	43	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	14	Etoposid-Sisplatin
49	EZ	45	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	12	Etoposid-Sisplatin
50	KK	50	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Heterozigot	YM	9	Etoposid-Sisplatin
51	NA	50	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	13	Dosetaksel-Sisplatin
52	YE	71	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	6	Etoposid-Sisplatin
53	HB	54	Kadın	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	10	Gemcitabin-Sisplatin
54	MS	61	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	10	Etoposid-Sisplatin
55	FA	67	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	10	Etoposid-Sisplatin
56	ŞK	60	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Heterozigot	YM	13	Paklitaksel-Karboplatin
57	NÖ	48	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	12	Etoposid-Sisplatin
58	MA	55	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	14	Paklitaksel-Karboplatin
59	AS	65	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Mutant	Yabanıl Tip	YV	15	Etoposid-Sisplatin
60	FS	50	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YV	10	Etoposid-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalın Süresi (ay)	İlaç Rejimi
61	CS	50	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	10	Paklitaksel-Karboplatin
62	MD	71	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin
63	ŞC	64	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	10	Etoposid-Sisplatin
64	FD	34	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Heterozigot	YM	10	Vinorelbin-Sisplatin
65	AK	72	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	9	Etoposid-Sisplatin
66	KA	47	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin
67	EÖ	67	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Heterozigot	YM	45	Paklitaksel-Karboplatin
68	NÖ	46	Kadın	Adeno	4	Mutant	Yabanıl Tip	YM	12	Gemsitabin-Sisplatin
69	AN	56	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	18	Vinorelbin-Sisplatin
70	ŞB	56	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	9	Etoposid-Sisplatin
71	ZA	64	Kadın	Adeno	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	13	Gemsitabin-Sisplatin
72	İU	66	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	6	Etoposid-Sisplatin
73	NŞ	63	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	9	Etoposid-Sisplatin
74	MG	54	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	15	Etoposid-Sisplatin
75	RK	42	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Heterozigot	YV	8	Vinorelbin-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
76	SY	63	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	4	Etoposid-Sisplatin
77	İB	63	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	26	Gemsitabin-Sisplatin
78	NA	63	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Heterozigot	YV	10	Etoposid-Sisplatin
79	NS	40	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	4	Etoposid-Sisplatin
80	SY	50	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	10	Etoposid-Sisplatin
81	AÜ	53	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	19	Paklitaksel-Sisplatin
82	ZA	56	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	10	Etoposid-Sisplatin
83	ZB	56	Kadın	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Heterozigot	YM	8	Etoposid-Sisplatin
84	MB	60	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Mutant	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
85	SL	47	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	13	Etoposid-Sisplatin
86	EB	68	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
87	EV	56	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
88	MM	49	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
89	YA	62	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	26	Etoposid-Sisplatin
90	OK	52	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	7	Etoposid-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
91	HA	50	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	10	Etoposid-Sisplatin
92	İK	56	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
93	HE	70	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	9	Etoposid-Sisplatin
94	AD	67	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
95	FŞ	55	Kadın	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	8	Etoposid-Sisplatin
96	HE	53	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
97	DA	55	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	6	Dosetaksel-Sisplatin
98	MK	63	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	6	Etoposid-Sisplatin
99	AA	46	Erkek	Epidermoid	4	Heterozigot	Heterozigot	YM	30	Etoposid-Sisplatin
100	YT	55	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	6	Dosetaksel-Sisplatin
101	MA	55	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin
102	HB	55	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	6	Gemsitabin-Sisplatin
103	HÇ	68	Kadın	Adeno	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	3	Etoposid-Sisplatin
104	OC	72	Erkek	Epidermoid	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	5	Etoposid-Sisplatin
105	AK	58	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
106	KA	46	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	7	Etoposid-Sisplatin
107	VT	53	Erkek	Epidermoid	3	Mutant	Yabanıl Tip	YM	7	Etoposid-Sisplatin
108	GI	69	Kadın	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin
109	HK	56	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Heterozigot	YV	11	Etoposid-Sisplatin
110	ÖY	60	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin
111	RÜ	50	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	9	Etoposid-Sisplatin
112	HK	65	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	7	Etoposid-Sisplatin
113	ÜK	41	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Heterozigot	YV	7	Etoposid-Sisplatin
114	RT	45	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YV	6	Etoposid-Sisplatin
115	LG	54	Erkek	Adeno	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	8	Paklitaksel-Sisplatin
116	YK	43	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	12	Etoposid-Sisplatin
117	MA	34	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Mutant	YM	7	Etoposid-Sisplatin
118	ŞS	67	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Heterozigot	YV	3	Etoposid-Sisplatin
119	AU	64	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	24	Etoposid-Sisplatin
120	DT	49	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	9	Etoposid-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.1. Devam. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Özellikleri.

Sıra No	Ad	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	Ekzon-3	Ekzon-4	Kemoterapiye Yanıt*	Sağ kalım Süresi (ay)	İlaç Rejimi
121	HA	58	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	9	Etoposid-Sisplatin
122	ŞG	66	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin
123	MB	57	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Heterozigot	Heterozigot	YM	7	Etoposid-Sisplatin
124	AÖ	48	Erkek	Sınıflandırılmamış	2	Heterozigot	Heterozigot	YM	15	Etoposid-Sisplatin
125	MK	54	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	23	Etoposid-Sisplatin
126	HA	54	Erkek	Sınıflandırılmamış	3	Yabanıl Tip	Heterozigot	YV	9	Etoposid-Sisplatin
127	RB	65	Erkek	Epidermoid	3	Mutant	Heterozigot	YM	6	Etoposid-Sisplatin
128	ŞK	57	Erkek	Epidermoid	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	6	Etoposid-Sisplatin
129	MÇ	54	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YM	14	Etoposid-Sisplatin
130	MK	57	Erkek	Adeno	3	Heterozigot	Yabanıl Tip	YV	5	Etoposid-Sisplatin
131	HD	59	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	5	Etoposid-Sisplatin
132	NU	46	Erkek	Epidermoid	4	Yabanıl Tip	Heterozigot	YV	6	Etoposid-Sisplatin
133	CM	71	Erkek	Sınıflandırılmamış	4	Mutant	Heterozigot	YV	4	Gemsitabin-Sisplatin
134	HC	53	Erkek	Adeno	3	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	8	Etoposid-Sisplatin
135	MK	47	Erkek	Adeno	4	Heterozigot	Yabanıl Tip	YM	5	Etoposid-Sisplatin
136	MK	62	Kadın	Adeno	4	Yabanıl Tip	Yabanıl Tip	YM	4	Gemsitabin-Sisplatin

*YV: yanıt veren, YM: yanıt vermeyen

Çizelge 3.2. Hasta Özelliklerinin Kemoterapiye Alınan Yanıta Göre Dağılımı.

	Sayı (%) [#]	Yanıt Veren (%) [#]	Yanıt Vermeyen(%) [#]	p değeri*
Toplam	136	41	95	
Yaş				
≤50	40(29,4)	15(36,6)	25(26,3)	
51-60	47(34,6)	9(22)	38(40)	
≥61 50	49(36,0)	17(41,5)	32(33,7)	0,122
Cinsiyet				
Erkek	124(91,2)	37(90,2)	87(91,6)	
Kadın	12(8,8)	4(9,8)	8(8,4)	0,801
Histoloji				
Epidermoid	48(35,3)	17(41,5)	31(32,6)	
Adenokarsinoma	48(35,3)	11(26,8)	37(38,9)	
Sınıflandırılmamış	40(29,4)	13(31,7)	27(28,4)	0,381
Evre				
Evre-3	59(43,4)	20(48,8)	39(41,1)	
Evre-4	77(56,6)	21(51,2)	56(58,9)	0,404
İlaç				
Etoposid içeren ^a	86(63,2)	24(58,5)	62(65,3)	
Etoposid içermeyen ^b	50(36,8)	17(41,5)	33(34,7)	0,455
Sigara Öyküsü				
Hiç içmeyen	13(9,6)	5(12,2)	8(8,4)	
Halen içen	84(61,8)	27(65,9)	57(60,0)	
Bırakmış	39(28,7)	9(22,0)	30(31,6)	0,470

*. Ki- kare testi kullanılmıştır.

[#]. Yüzdelere ilgili parametrenin sütun içindeki dağılımını göstermektedir.

a. Sisplatin ve etoposid

b. Sisplatin-Gemcitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, Sisplatin-Paklitaksel.

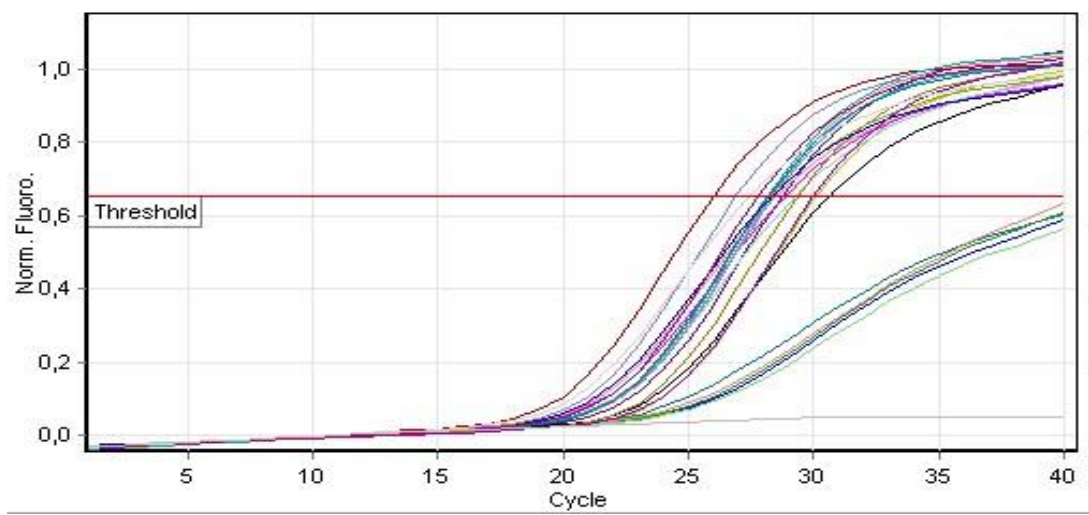
3.2. mEH Ekzon-3 Polimorfizmine İlişkin Genotip Bulguları

136 kişilik küçük hücre dışı akciğer kanserli hasta grubunda Tyr113/Tyr113 (yabanıl tip) genotipe sahip bireylerin sayısı 66 (%48,5), Tyr113/His113 (heterozigot) genotipe sahip bireylerin sayısı 55 (%40,4), His113/His113 (mutant) genotipe sahip bireylerin sayısı ise 15 (%11) olarak saptanmıştır. Hasta grubuna ait mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 gen polimorfizmine ait real-time pcr sonuçlarının örnekleri Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de gösterilmiştir. Hardy-Weinberg denklemi uyarınca genotiplere ait gözlemlenen frekanslar ile beklenen frekanslar arasında uyum mevcuttur ($\chi^2=0,47$).

3.3. mEH Ekzon-4 Polimorfizmine İlişkin Genotip Bulguları

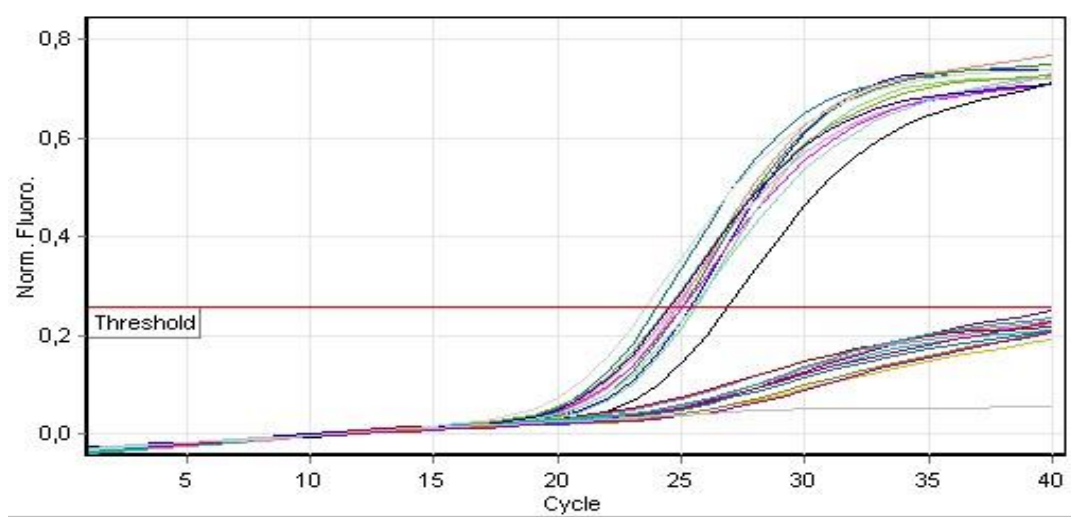
136 kişilik küçük hücre dışı akciğer kanserli hasta grubunda His139/His139 (yabanıl tip) genotip sahibi hastaların sayısı 91 (%66,9), His139/Arg139 (heterozigot) genotipe sahip bireylerin sayısı 42 (%30,9), Arg139/Arg139 (mutant) genotipe sahip bireylerin sayısı ise 3 (%2,2) olarak saptanmıştır. Hasta grubuna ait mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-4 gen polimorfizmine ait real-time pcr sonuçlarının örnekleri Şekil 3.3 ve Şekil 3.4’te gösterilmiştir. Hardy-Weinberg denklemi uyarınca genotiplere ait gözlemlenen frekanslar ile beklenen frekanslar arasında uyum mevcuttur ($\chi^2=0,53$).

Genotipler, allelik ayırım yapıldıktan sonra belirlenmiştir. Buna göre; sadece yabanıl tip allele sahip örnekler homozigot yabanıl tip genotip olarak, sadece mutant allele sahip örnekler homozigot mutant genotip olarak, hem yabanıl tip allel hem de mutant allele sahip örnekler ise heterozigot genotip olarak değerlendirilmeye alınmıştır (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4). Örneklerle ait genotip tablosu, çalışma grubundaki iki ayrı araştırmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirildikten sonra son haline getirilmiştir.



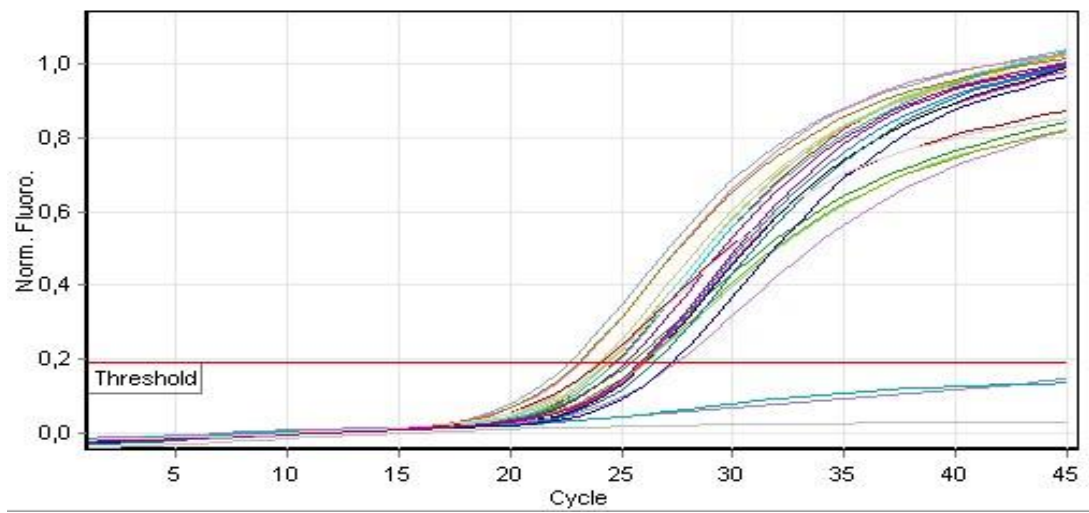
No.	Color	Name	Genotype	Cycling A. Yellow	No.	Color	Name	Genotype	Cycling A. Yellow
2		f95	Wild Type	Reaction	17		s35	Wild Type	Reaction
3		f96		No Reaction	19		s43	Wild Type	Reaction
4		f97	Wild Type	Reaction	20		s44	Wild Type	Reaction
5		f98	Wild Type	Reaction	21		s46	Wild Type	Reaction
7		s1		No Reaction	22		s49	Wild Type	Reaction
8		s5		No Reaction	23		s51	Wild Type	Reaction
9		s6		No Reaction	24		s59	Wild Type	Reaction
10		s9	Wild Type	Reaction	25		s69	Wild Type	Reaction
11		s12	Wild Type	Reaction	26		s70	Wild Type	Reaction
12		s13	Wild Type	Reaction	27		Pozitif Kontrol	Wild Type	Reaction
14		s15		No Reaction	28		Pozitif Kontrol	Wild Type	Reaction
15		s21	Wild Type	Reaction	29		NTC		No Reaction

Şekil 3.1. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Yabancı Tip Allel İçin Analiz Sonucu.



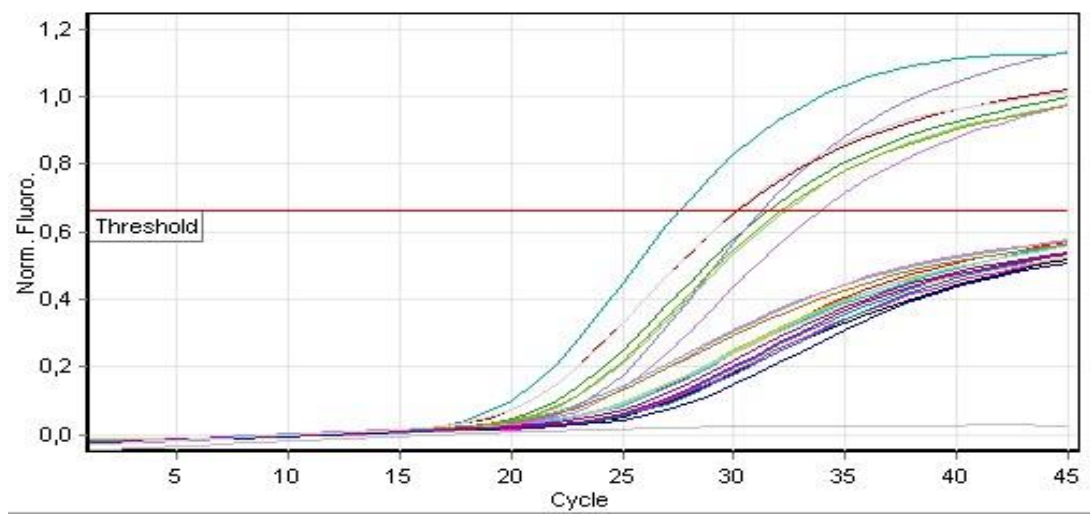
No.	Color	Name	Genotype	Cycling A.Green	No.	Color	Name	Genotype	Cycling A.Green
2		f95		No Reaction	17		s35		No Reaction
3		f96	Mutant	Reaction	19		s43		No Reaction
4		f97		No Reaction	20		s44		No Reaction
5		f98	Mutant	Reaction	21		s46		No Reaction
7		s1	Mutant	Reaction	22		s49	Mutant	Reaction
8		s5	Mutant	Reaction	23		s51		No Reaction
9		s6	Mutant	Reaction	24		s59		No Reaction
10		s9	Mutant	Reaction	25		s69	Mutant	Reaction
11		s12	Mutant	Reaction	26		s70		No Reaction
12		s13		No Reaction	27		Negatif Kontrol		No Reaction
14		s15	Mutant	Reaction	28		Pozitif Kontrol	Mutant	Reaction
15		s21	Mutant	Reaction	29		NTC		No Reaction

Şekil 3.2. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Mutant Allel İçin Analiz Sonucu.



No.	Color	Name	Genotype	Cycling	A.Yellow	No.	Color	Name	Genotype	Cycling	A.Yellow
1		f98	Wild Type	Reaction		18		s49	Wild Type	Reaction	
2		f99	Wild Type	Reaction		19		s51	Wild Type	Reaction	
6		s9	Wild Type	Reaction		20		s59	Wild Type	Reaction	
9		s14	Wild Type	Reaction		21		s75	Wild Type	Reaction	
10		s15	Wild Type	Reaction		22		s68	Wild Type	Reaction	
11		s21	Wild Type	Reaction		23		s69		No Reaction	
12		s28	Wild Type	Reaction		24		s70	Wild Type	Reaction	
13		s35	Wild Type	Reaction		25		s72	Wild Type	Reaction	
14		s41	Wild Type	Reaction		26		s73	Wild Type	Reaction	
15		s43	Wild Type	Reaction		27		Pozitif Kontrol	Wild Type	Reaction	
16		s44	Wild Type	Reaction		28		Pozitif Kontrol	Wild Type	Reaction	
17		s46		No Reaction		29		NTC		No Reaction	

Şekil 3.3. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Yabancı Tip Allel İçin Analiz Sonucu.



No.	Color	Name	Genotype	Cycling	A.Green	No.	Color	Name	Genotype	Cycling	A.Green
1		f98		No Reaction		18		s49	Mutant	Reaction	
2		f99		No Reaction		19		s51		No Reaction	
6		s9		No Reaction		20		s59	Mutant	Reaction	
9		s14	Mutant	Reaction		21		s75		No Reaction	
10		s15		No Reaction		22		s68	Mutant	Reaction	
11		s21		No Reaction		23		s69	Mutant	Reaction	
12		s28		No Reaction		24		s70		No Reaction	
13		s35		No Reaction		25		s72		No Reaction	
14		s41	Mutant	Reaction		26		s73		No Reaction	
15		s43		No Reaction		27		Negatif Kontrol		No Reaction	
16		s44		No Reaction		28		Pozitif Kontrol	Mutant	Reaction	
17		s46	Mutant	Reaction		29		NTC		No Reaction	

Şekil 3.4. Çalışılan Örneklerde mEH Genindeki Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Mutant Allel İçin Analiz Sonucu.

3.4. Hasta Özelliklerinin Genotiplere Göre Dağılımları

136 kişilik küçük hücre dışı akciğer kanseri hasta grubunun yaşları, cinsiyetleri, histolojileri, hastalıklarının evresi ve sigara kullanma alışkanlıklarına göre ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerine ait genotip dağılımları Çizelge 3.3'te ve Çizelge 3.4'te gösterilmiştir.

Toplam 136 hastadan Tyr113/Tyr113 genotipini taşıyanlar 66 (%48,5), Tyr113/His113 genotipini taşıyanlar 55 (%40,4), His113His113 genotipini taşıyanlar ise 15 (%11) kişidir. Tyr113/Tyr113 genotipine sahip hastalardan 62'si erkek, 4'ü kadın, Tyr113/His113 genotipine sahip hastalardan 48'i erkek, 7'si kadın, His113/His113 genotipine sahip hastalardan 14'ü erkek ve sadece 1'i kadındır. Sigara öykülerine göre hiç sigara içmemiş 13 hastadan 7'si Tyr113/Tyr113 genotipine, 5'i Tyr113/His113 genotipine, 1'i His113/His113 genotipine; halen sigara içen 84 hastadan 40'ı Tyr113/Tyr113 genotipine, 33'ü Tyr113/His113 genotipine, 11'i His113/His113 genotipine; sigarayı bırakmış olan 39 hastadan 19'u Tyr113/Tyr113 genotipine, 17'si Tyr113/His113 genotipine ve 3'ü His113/His113 genotipine sahiptir.

Toplam 136 hastadan His139/His139 genotipini taşıyanlar 91 (%66,9), His139Arg139 genotipini taşıyanlar 42 (%30,9), Arg139/Arg139 genotipini taşıyanlar ise 3 (%2,2) kişidir. His139/His139 genotipini taşıyan hastalardan 80'i erkek, 11'kadın, His139/Arg139 genotipini taşıyan hastalardan 41'i erkek, 1'i kadın, Arg139/Arg139 genotipini taşıyan hastalardan 3'ü erkektir. 136 kişi arasında, Arg139/Arg139 genotipini taşıyan kadın birey yoktur. Sigara öykülerine göre; hiç sigara içmemiş 13 hastadan 9'u His139/His139 genotipine, 3'ü His139/Arg139 genotipine, 1'i Arg139/Arg139 genotipine; halen sigara içen 84 hastadan 54'ü His139/His139 genotipine, 28'i His139/Arg139 genotipine, 2'si Arg139/Arg139 genotipine, sigarayı bırakmış olan 39 hastadan 28'i His139/His139 genotipine, 11'i

His139/Arg139 genotipine sahiptir. Sigarayı bırakmış hastalar arasında Arg139/Arg139 genotipine sahip birey bulunmamaktadır.

Hastaların; yaşları, cinsiyetleri, histolojileri, hastalıklarının evreleri ve sigara kullanma durumları ile her iki ekzon polimorfizmlerinin aralarında istatistikî açıdan anlamlı bir bağlantı gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ekzon-3 (Tyr113His) ile ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmleri için hasta özelliklerinin, yabancı tip allele karşı heterozigot+mutant alleller birlikte değerlendirildiğinde dağılımları Çizelge 3.5 ve Çizelge 3.6'da gösterilmektedir. Değerlendirme, yabancı tip allele karşı heterozigot ve mutant alleller birleştirilerek yapıldığında; hasta özelliklerinin dağılımında istatistikî açıdan anlamlı sayılabilecek ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 3.3. Hasta Özelliklerinin Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Genotiplere Göre Dağılımı.

Hasta Sayıları ve Yüzdeleri					
Hasta Özellikleri	Hastalar (%)#	Tyr113/Tyr113 (%)#	Tyr113/His113 (%)#	His113/His113 (%)#	p değeri*
Toplam	136	66	55	15	
Yaş					
≤50	40(29,4)	22(33,3)	14(25,5)	4(26,7)	
51-60	47(34,6)	22(33,3)	21(38,2)	4(26,7)	
≥61	49(36,0)	22(33,3)	20(36,4)	7(46,7)	0,774
Cinsiyet					
Erkek	124(91,2)	62(93,9)	48(87,3)	14(93,3)	
Kadın	12(8,8)	4(6,1)	7(12,7)	1(6,7)	0,416
Histoloji					
Epidermoid	48(35,3)	24(36,4)	16(29,1)	8(53,3)	
Adenokarsinoma	48(35,3)	24(36,4)	22(40,0)	2(13,3)	
Sınıflandırılmamış	40(29,4)	18(27,3)	17(30,9)	5(33,3)	0,326
Evre					
Evre 3	59(43,4)	31(47,0)	23(41,8)	5(33,3)	
Evre 4	77(56,6)	35(53,0)	32(58,2)	10(66,7)	0,601
İlaç					
Etoposid içeren ^a	86(63,2)	40(60,6)	37(67,3)	9(60,0)	
Etoposid içermeyen ^b	50(36,8)	26(39,4)	18(32,7)	6(40,0)	0,723
Sigara öyküsü					
Hiç içmeyen	13(9,6)	7(10,6)	5(9,1)	1(6,7)	
Halen içen	84(61,8)	40(60,6)	33(60,0)	11(73,3)	
Bırakmış	39(28,7)	19(28,8)	17(30,9)	3(20,0)	0,898

*. Ki- kare testi kullanılmıştır.

#. Yüzdelere ilgili parametrenin sütun içindeki dağılımını göstermektedir.

a. Sisplatin ve etoposid

b. Sisplatin-Gemsitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, Sisplatin-Paklitaksel.

Çizelge 3.4. Hasta Özelliklerinin Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Genotiplere Göre Dağılımı.

Hasta Özellikleri	Hasta Sayıları ve Yüzdeleri				p değeri*
	Hastalar (%)#	His139/His139 (%)#	His139/Arg139 (%)#	Arg139/Arg139 (%)#	
Toplam	136	91	42	3	
Yaş					
≤50	40(29,4)	22(24,2)	16(38,1)	2(66,7)	
51-60	47(34,6)	33(36,3)	13(31,0)	1(33,3)	
≥61	49(36,0)	36(39,6)	13(31,0)	0(0,0)	0,260
Cinsiyet					
Erkek	124(91,2)	80(87,9)	41(97,6)	3(100,0)	
Kadın	12(8,8)	11(12,1)	1(2,4)	0(0,0)	0,160
Histoloji					
Epidermoid	48(35,3)	36(39,6)	11(26,2)	1(33,3)	
Adenokarsinoma	48(35,3)	26(28,6)	20(47,6)	2(66,7)	
Sınıflandırılmamış	40(29,4)	29(31,9)	11(26,2)	0(0,0)	0,166
Evre					
Evre 3	59(43,4)	40(44,0)	18(42,9)	1(33,3)	
Evre 4	77(56,6)	51(56,0)	24(57,1)	2(66,7)	0,932
İlaç					
Etoposid içeren ^a	86(63,2)	55(60,4)	29(69,0)	2(66,7)	
Etoposid içermeyen ^b	50(36,8)	36(39,6)	13(31,0)	1(33,3)	0,628
Sigara öyküsü					
Hiç içmeyen	13(9,6)	9(9,9)	3(7,1)	1(33,3)	
Halen içen	84(61,8)	54(59,3)	28(66,7)	2(66,7)	
Bırakmış	39(28,7)	28(30,8)	11(26,2)	0(0,0)	0,494

*. Ki- kare testi kullanılmıştır.

#. Yüzdelere ilgili parametrenin sütun içindeki dağılımını göstermektedir.

a. Sisplatin ve etoposid

b. Sisplatin-Gemcitabin, Sisplatin-Doksetel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, Sisplatin-Paklitaksel.

Çizelge 3.5. Hasta Özelliklerinin Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmine Ait Kombine Genotiplere Göre Dağılımı (Yabanıl vs Heterozigot+Mutant).

Hasta Özellikleri	Hasta Sayıları ve Yüzdeleri			p değeri*
	Hastalar (%)#	Yabanıl@ (%)#	Heterozigot@+Mutant@ (%)#	
Toplam	136	66	70	
Yaş				
≤50	40(29,4)	22(33,3)	18(25,7)	
51-60	47(34,6)	22(33,3)	25(35,7)	
≥61	49(36,0)	22(33,3)	27(38,6)	0,611
Cinsiyet				
Erkek	124(91,2)	62(93,9)	62(88,6)	
Kadın	12(8,8)	4(6,1)	8(11,4)	0,270
Histoloji				
Epidermoid	48(35,3)	24(36,4)	24(34,3)	
Adenokarsinoma	48(35,3)	24(36,4)	24(34,3)	
Sınıflandırılmamış	40(29,4)	18(27,3)	22(31,4)	0,868
Evre				
Evre 3	59(43,4)	31(47,0)	28(43,4)	
Evre 4	77(56,6)	35(53,0)	42(60,0)	0,412
İlaç				
Etoposid içeren ^a	86(63,2)	40(60,6)	46(65,7)	
Etoposid içermeyen ^b	50(36,8)	26(39,4)	24(34,3)	0,537
Sigara Öyküsü				
Hiç içmeyen	13(9,6)	7(10,6)	6(8,6)	
Halen içen	84(61,8)	40(60,6)	44(62,9)	
Bırakmış	39(28,7)	19(28,8)	20(28,6)	0,916

@. Yabanıl=Tyr113/Tyr113, Heterozigot=Tyr113/His113, Mutant=His113/His113.

*. Ki- kare testi kullanılmıştır.

#. Yüzdelere ilgili parametrenin sütun içindeki dağılımını göstermektedir.

a. Sisplatin ve etoposid

b. Sisplatin-Gemcitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, Sisplatin-Paklitaksel.

Çizelge 3.6. Hasta Özelliklerinin Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmine Ait Kombine Genotiplere Göre Dağılımı (Yabanıl vs Heterozigot+Mutant).

Hasta Özellikleri	Hasta Sayıları ve Yüzdeleri			p değeri*
	Hastalar (%)#	Yabanıl@ (%)#	Heterozigot@+Mutant@ (%)#	
Toplam	136	91	45	
Yaş				
≤50	40(29,4)	22(24,2)	18(4,0)	
51-60	47(34,6)	33(36,3)	14(31,1)	
≥61	49(36,0)	36(36,9)	13(28,9)	0,154
Cisiyet				
Erkek	124(91,2)	80(87,9)	44(97,8)	
Kadın	12(8,8)	11(12,1)	1(2,2)	0,056
Histoloji				
Epidermoid	48(35,3)	36(39,6)	12(26,7)	
Adenokarsinoma	48(35,3)	26(28,6)	22(48,9)	
Sınıflandırılmamış	40(29,4)	29(31,9)	11(24,4)	0,064
Evre				
Evre 3	59(43,4)	40(44,0)	19(42,2)	
Evre 4	77(56,6)	51(56,0)	26(57,8)	0,848
İlaç				
Etoposid içeren ^a	86(63,2)	55(60,4)	31(68,9)	
Etoposid içermeyen ^b	50(36,8)	36(39,6)	14(31,1)	0,336
Sigara Öyküsü				
Hiç içmeyen	13(9,6)	9(9,9)	4(8,9)	
Halen içen	84(61,8)	54(59,3)	30(66,7)	
Bırakmış	39(28,7)	28(30,8)	11(24,4)	0,700

@. Yabanıl=His139/His139, Heterozigot=His139/Arg139, Mutant=Arg139/Arg139.

*. Ki- kare testi kullanılmıştır.

#. Yüzdelere ilgili parametrenin sütun içindeki dağılımını göstermektedir.

a. Sisplatin ve etoposid

b. Sisplatin-Gemsitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, Sisplatin-Paklitaksel.

3.5. mEH Polimorfizmlerinin Kemoterapiye Verilen Yanıtlarla İlişkisi

Mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerin, hastaların kemoterapiye verdikleri yanıt üzerine olası etkileri incelenmiştir. Hastalardan kemoterapi sonucunda alınan yanıtların her iki ekzon polimorfizmleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Ayrıca hastaların kemoterapiye yanıtları her iki ekzon polimorfizmi için kendi içlerinde heterozigot ve mutant alleller kombine edilerek de değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda da istatistikî açıdan anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.7).

Çizelge 3.7. Mikrozomal Epoksit Hidrolaz Genotiplerinin Yanıtlara Göre Dağılımı.

GENOTİP	Hasta sayısı ve yüzdeleri		p değeri*
	Yanıt veren(%)#	Yanıt vermeyen(%)#	
Toplam	41	95	
Ekzon-3			
Tyr113/Tyr113	19(46,3)	47(49,5)	
Tyr113/His113	18(43,9)	37(38,9)	
His113/His113	4(9,8)	11(11,6)	0,853
Ekzon-4			
Tyr113/Tyr113	27(65,9)	64(67,4)	
Tyr113/His113	13(31,7)	29(30,5)	
His113/His113	1(2,4)	2(2,1)	0,982
Ekzon-3			
Tyr113/Tyr113	19(46,3)	47(49,5)	
Tyr113/His113+ His113/His113	22(53,7)	48(50,5)	0,737
Ekzon-4			
Tyr113/Tyr113	27(65,9)	64(67,4)	
Tyr113/His113+ His113/His113	14(34,1)	31(32,6)	0,863

#, Yüzdeler ilgili parametrenin sütun içindeki dağılımını göstermektedir.

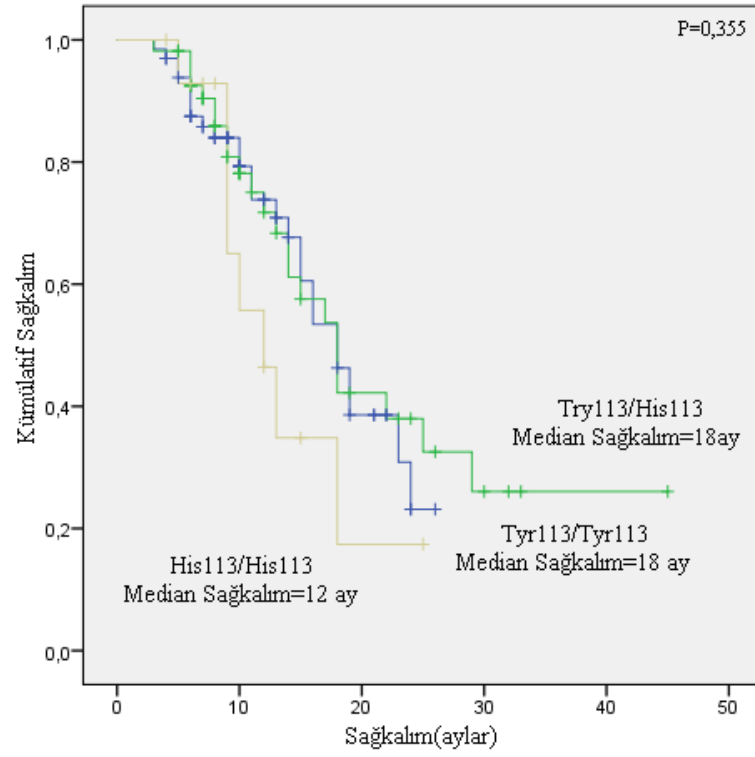
*, Ki- kare testi kullanılmıştır.

3.6. mEH Polimorfizmlerinin Hastaların Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi

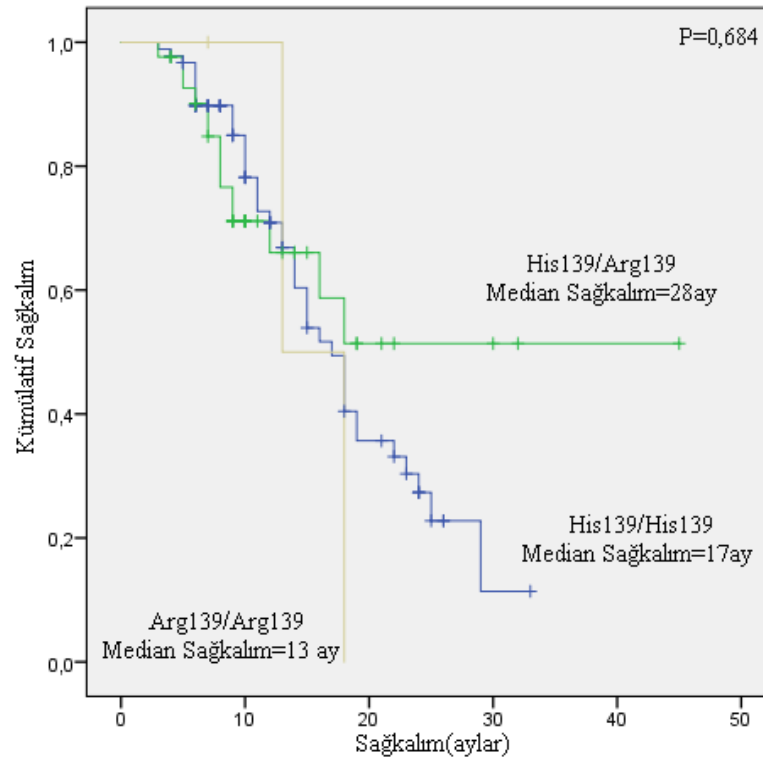
Mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin hastaların sağkalım süreleri üzerine olası etkileri Kaplan-Meier testi ile hesaplanmıştır. Her iki ekzon için de genotipler, hem ayrı ayrı hem de heterozigot ve mutant alleller birlikte değerlendirilerek hesaplamalar yapılmış, mikrozomal epoksit hidrolaz enziminin her iki ekzon polimorfizmlerinin de sağkalım süreleri üzerine anlamlı bir etkilerinin bulunmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

mEH ekzon-3 Tyr113/Tyr113 genotipine sahip hastalar için ortalama sağkalım süresi 18 ay, Tyr113/His113 genotipine sahip hastalar için 18 ay, His113/His113 genotipine sahip hastalar için ise 12 aydır. mEH ekzon-4 His139/His139 genotipine sahip hastalar için ortalama sağkalım süresi 17 ay, His139/Arg139 genotipine sahip hastalar için 28 ay, Arg139/Arg139 genotipine sahip hastalar için ise 13 aydır (Şekil 3.5, Şekil 3.6).

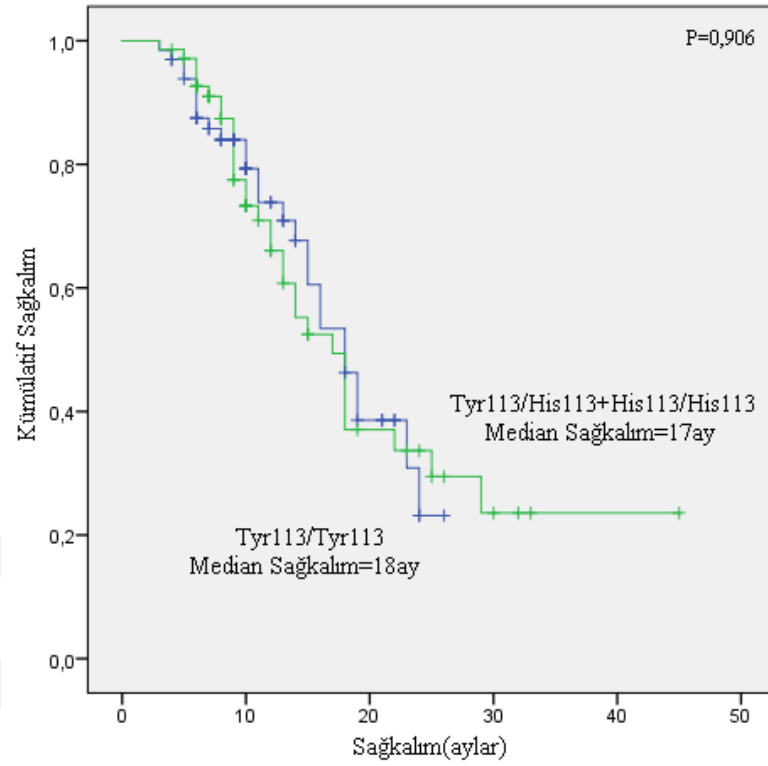
Heterozigot ve mutant alleller birlikte değerlendirildiklerinde mEH ekzon-3 Tyr113/Tyr113 genotipine sahip hastalar için ortalama sağkalım süresi 18 ay, Tyr113/His113+His113/His113 genotipe sahip hastalar için ise 17 aydır. mEH ekzon-4 His139/His139 genotipine sahip hastalar için ortalama sağkalım süresi 17 ay, His139/Arg139+Arg139/Arg139 genotipine sahip hastalar için ise 18 aydır (Şekil 3.7, Şekil 3.8).



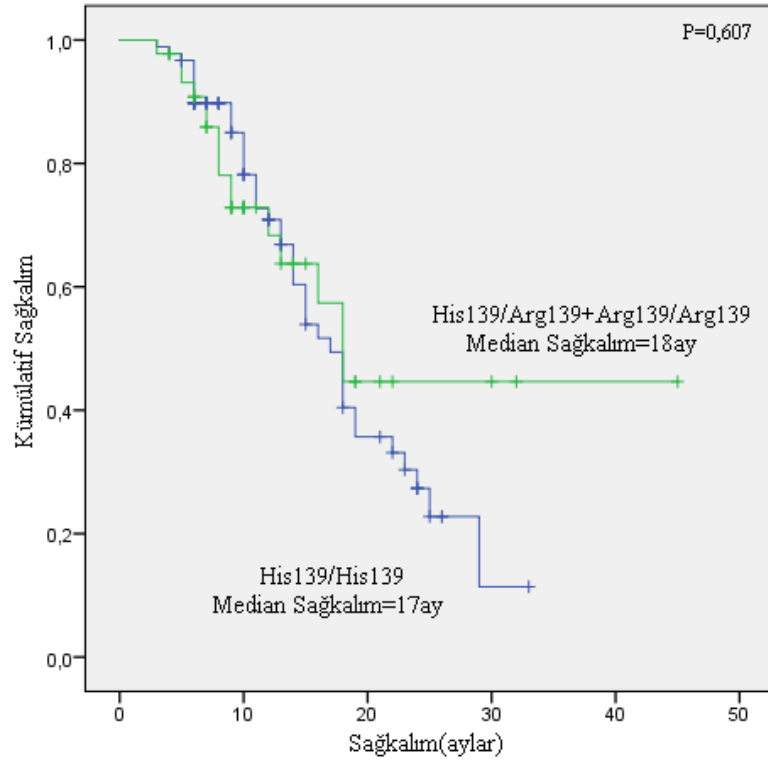
Şekil 3.5. mEH Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmlerinin Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi.



Şekil 3.6. mEH Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmlerinin Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi.



Şekil 3.7. mEH Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizmlerinin (Tyr113/Tyr113 vs Tyr113/His113+His113/His113) Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi.



Şekil 3.8. mEH Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizmlerinin (His139/His139 vs His139/Arg139+Arg139/Arg139) Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi.

3.7. Kemoterapiye Yanıt Verme Durumuna Göre mEH Polimorfizmlerinin Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi

Hastaların kemoterapiye verdikleri yanıtlara göre mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin, sağkalım süreleri üzerine olası etkileri incelenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda; kemoterapiye verdikleri yanıtlara göre, her iki ekzon polimorfizmlerinin yaşam süreleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Ayrıca hastaların kemoterapiye verdikleri yanıtlara göre; her iki ekzon polimorfizminin kendi içlerinde heterozigot ve mutant allelleri kombine edilerek de yaşam süreleri ile aralarındaki ilişki araştırılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda da istatistikî açıdan anlamlı sayılabilecek bir sonuç elde edilmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.8).

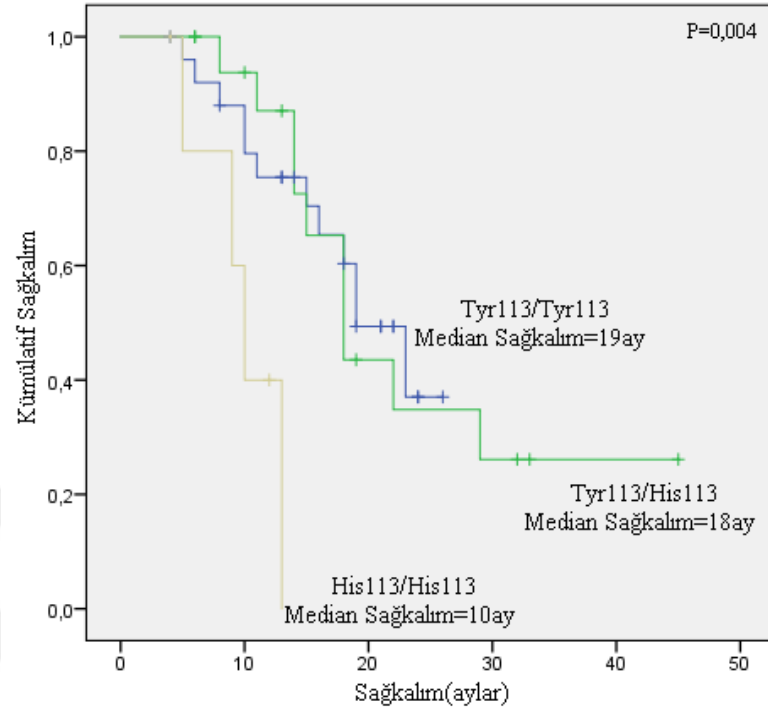
Çizelge 3.8. Genotiplerine Göre Kemoterapiye Yanıtların Sağkalım Süresine Etkisi.

Kemoterapiye Yanıt	Genotip	Sağ kalım (ay) (ortalama±SS)	p değeri*
Ekzon-3			
Yanıt veren	Tyr113/Tyr113	16(±3)	0,696
	Tyr113/His113	18(±1)	
	His113/His113	12(±2)	
Yanıt vermeyen	Tyr113/Tyr113	19(±4)	0,313
	Tyr113/His113	18(±4)	
	His113/His113	13(±2)	
Ekzon-4			
Yanıt veren	His139/His139	17(±1)	0,991
	His139/Arg139	12(±4)	
	Arg139/Arg139	18(±0)	
Yanıt vermeyen	His139/His139	15(±2)	0,501
	His139/Arg139	29(±4)	
	Arg139/Arg139	13(±0)	
Ekzon-3			
Yanıt veren	Tyr113/Tyr113	16(±3)	0,844
	Tyr113/His113+His113/His113	18(±3)	
Yanıt vermeyen	Tyr113/Tyr113	19(±4)	0,843
	Tyr113/His113+His113/His113	15(±2)	
Ekzon-4			
Yanıt veren	His139/His139	17(±1)	0,895
	His139/Arg139+Arg139/Arg139	18(±5)	
Yanıt vermeyen	His139/His139	15(±2)	0,470
	His139/Arg139+Arg139/Arg139	18(±0)	

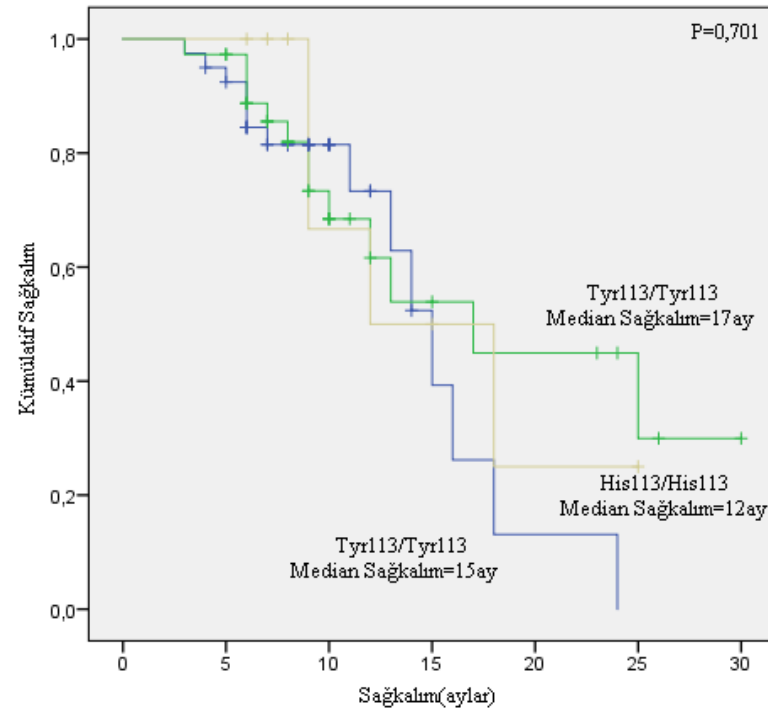
* Kaplan-Meier - log rank testi ile hesaplanmıştır.

3.8. Uygulanan İlaç Rejimine Göre; mEH Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi

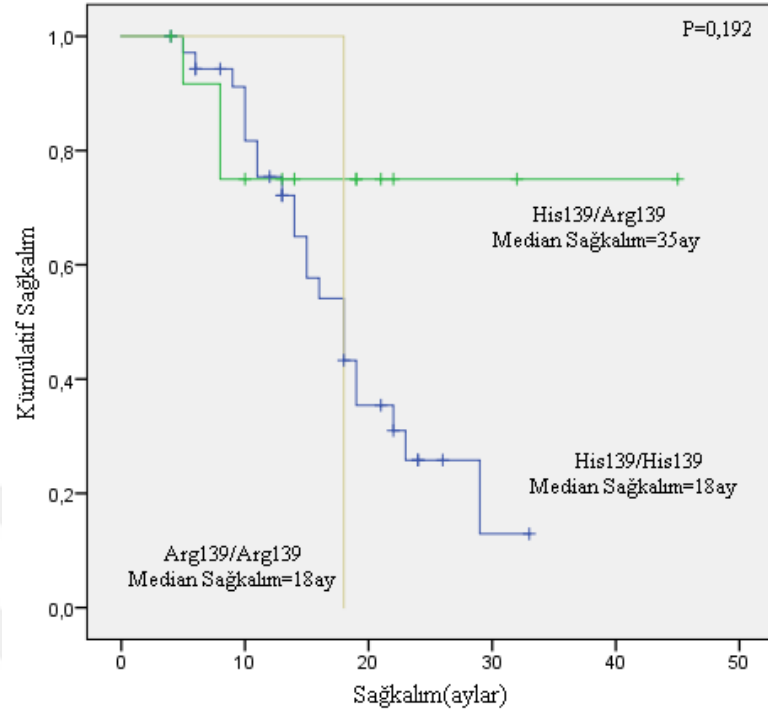
Hastalara uygulanan kemoterapi rejimine göre, mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin, hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda ekzon-3 His113/His113 genotipine sahip ve kemoterapi protokolünde etoposid olmayan hastaların sağkalım sürelerinin anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir ($p=0,004$) (Şekil 3.9). Kemoterapi protokolünde etoposid olan hastaların ekzon-3 (Tyr113His) polimorfizmi ve sağkalım sürelerinin arasında bir ilişkiye rastlanılmamıştır (Şekil 3.10). Uygulanan kemoterapi protokolüne göre ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmi ile hastalara ait yaşam sürelerinin aralarında bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 3.11, Şekil 3.12). Ayrıca hastalara uygulanan kemoterapi protokollerinin, her iki ekzon polimorfizmi için kendi içlerinde heterozigot ve mutant alleller kombine edilerek de yaşam süreleri ile aralarındaki ilişki araştırılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda da istatistikî açıdan anlamlı sayılabilecek bir sonuca varılamamıştır ($p>0,05$).



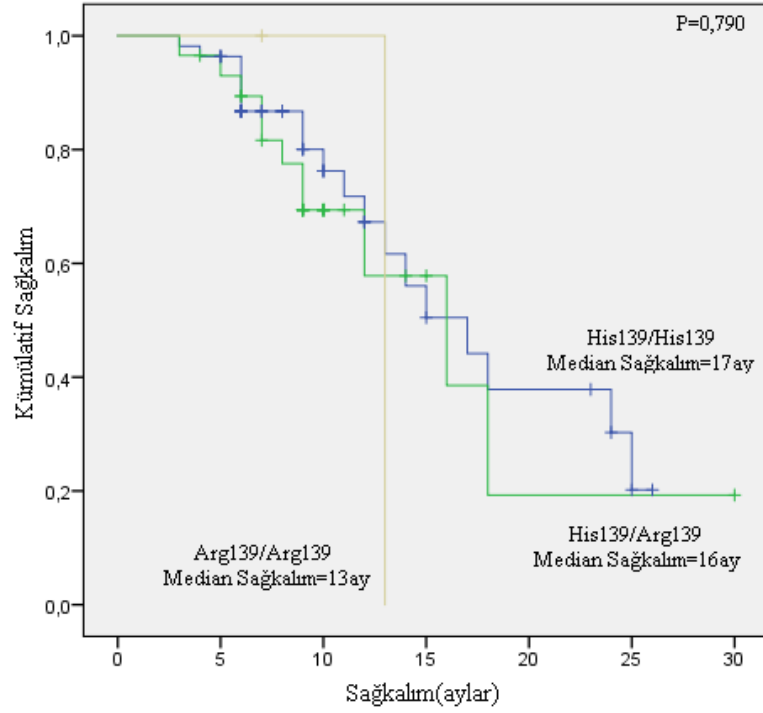
Şekil 3.9. Etoposid Almayan Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



Şekil 3.10. Etoposid Alan Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



Şekil 3.11. Etoposid Almayan Hastalarda Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



Şekil 3.12. Etoposid Alan Hastalarda Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.

Hastalara uygulanan kemoterapi rejimine göre, mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) polimorfizminin hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelendiğinde: Etoposid kullanılan hastalardan Tyr113/Tyr113 genotipe sahip bireylerde sağkalım 15 (± 1) ay, Tyr113/His113 genotipe sahip bireylerde sağkalım 17 (± 4) ay, His113/His113 genotipe sahip bireylerde ise sağkalım 12 (± 4) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,701$). Etoposid kullanılmayan hastalardan Tyr113/Tyr113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 19 (± 2) ay, Tyr113/His113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 18 (± 2) ay, His113/His113 genotipe sahip olanlarda sağkalım ise 10 (± 1) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,004$). Ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin, uygulanan kemoterapi rejimine göre hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri araştırıldığında; Etoposid kullanılan hastalardan His139/His139 genotipine sahip bireylerde sağkalım 17 (± 3) ay, His139/Arg139 genotipe sahip bireylerde sağkalım 16 (± 4) ay, Arg139/Arg139 Genotipine sahip bireylerde sağkalım ise 13 (± 0) aydır ($p=0,790$). Etoposid kullanılmayan hastalardan His139/His139 genotipine sahip bireylerde sağkalım 18 (± 2) ay, His139/Arg139 genotipine sahip bireylerde sağkalım 35 (± 5) ay, Arg139Ar139 genotipine sahip bireylerde sağkalım ise 18 (± 0) aydır ($p=0,192$) (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. İlaç Rejimine Göre; mEH Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi.

Kemoterapi rejimi	Genotip	Sağ kalım (ay) (ortalama±SS)	p değeri*
Ekzon-3			
Etoposid alan ^a	Tyr113/Tyr113	15(±1)	0,701
	Tyr113/His113	17(±4)	
	His113/His113	12(±4)	
Etoposid almayan ^b	Tyr113/Tyr113	19(±2)	0,004
	Tyr113/His113	18(±2)	
	His113/His113	10(±1)	
Ekzon-4			
Etoposid alan ^a	His139/His139	17(±3)	0,790
	His139/Arg139	16(±4)	
	Arg139/Arg139	13(±0)	
Etoposid almayan ^b	His139/His139	18(±2)	0,192
	His139/Arg139	35(±5)	
	Arg139/Arg139	18(±0)	
Ekzon-3			
Etoposid alan ^a	Tyr113/Tyr113	15(±1)	0,401
	Tyr113/His113+His113/His113	17(±3)	
Etoposid almayan ^b	Tyr113/Tyr113	19(±2)	0,390
	Tyr113/His113+His113/His113	18(±2)	
Ekzon-4			
Etoposid alan ^a	His139/His139	17(±3)	0,528
	His139/Arg139+Arg139/Arg139	16(±2)	
Etoposid almayan ^b	His139/His139	18(±2)	0,109
	His139/Arg139+Arg139/Arg139	33(±5)	

* Kaplan-Meier - log rank testi ile hesaplanmıştır.

a. Sisplatin ve etoposid, n=86

b. Sisplatin-Gemcitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, Sisplatin-Paklitaksel, n=50

3.9. Genotip ve Öteki Faktörlerin Sağkalıma Etkilerinin Hazard Oranı (HR) ile Değerlendirilmesi

Mikrozomal epoksit hidrolaz enziminin ekzon-3 Tyr113His ve ekzon-4 His139Arg polimorfizmlerinin ve kemoterapiye yanıt durumlarının sağkalımla ilişkileri, çoklu regresyon analizi kullanılarak düzeltilmiş hazard oranları vasıtası ile incelenmiştir. Bu değerlendirmelerde hastaların; yaşları, cinsiyetleri, histolojileri, hastalıklarının evresi, genotipleri, sigara kullanma ve yanıt verme durumlarına göre düzeltmeler yapılmak suretiyle hazard oranları (HR) belirlenmiştir.

Bu değerlendirmeye göre ekzon-3 Tyr113His polimorfizmi (0,60HR: %95 GA; 0,33-1,12; p=0,107) ve ekzon-4 His139Arg polimorfizmi (0,70 HR: %95 GA; 0,39-1,25; p=0,228) için tedaviye yanıt ve sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. Kemoterapiye Karşı Alman Yanıtlarla Sağkalım İlişkisi.

Yanıt	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Ekzon-3'e göre düzeltilmiş				
Yanıt veren	21	20	Referans	
Yanıt vermeyen	36	59	0,60(0,33-1,12)	0,107
Ekzon-4'e göre düzeltilmiş				
Yanıt veren	21	20	Referans	
Yanıt vermeyen	36	59	0,70(0,39-1,25)	0,228

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, % 95 GA: %95 Güven Aralığı.

Hazard oranı, % 95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu, genotip, kemoterapi rejimi ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, histolojileri, hastalıklarının evreleri, sigara kullanma ve yanıt verme durumlarına göre çoklu regresyon analizi ile düzeltme yapılarak; kemoterapiye yanıt ve sağkalım arasındaki ilişki hazard oranları ile değerlendirilmiştir.

Buna göre Tyr113/His113 genotipinin tek başına (0,63 HR: %95 GA; 0,33-1,21; p= 0,165), His113/His113 genotipinin tek başına (1,23 HR:%95 GA; 0,53-2,88; p=0,632) ve birlikte değerlendirildiklerinde (0,75 HR:%95 GA; 0,41-1,36; p=0,339) sağkalım üzerine anlamlı bir etkilerinin olmadığı gözlenmiştir. Aynı değerlendirmede: His139/Arg139 genotipinin tek başına (0,90 HR:%95 GA; 0,47-1,74; p=0,761), Arg139/Arg139 genotipinin tek başına (1,39 HR: %95 GA; 0,25-7,81; p=0,709) ve birlikte değerlendirildiklerinde (0,92 HR:%95 GA; 0,49-1,76; p=0,810) sağkalım üzerine anlamlı sayılabilecek bir etkilerinin bulunmadığı gözlenmiştir (p>0,05) (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. Mikrozomal Epoksit Hidrolaz Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi.

Genotip	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Ekzon-3				
Tyr113/Tyr113	26	40	Referans	
Tyr113/His113	23	32	0,63(0,33-1,21)	0,165
His113/His113	8	7	1,23(0,53-2,88)	0,632
Ekzon-3				
Tyr113/Tyr113	26	40	Referans	
Tyr113/His113+His113/His113	31	39	0,75(0,41-1,36)	0,339
Ekzon-4				
His139/His139	41	50	Referans	
His139/Arg139	14	28	0,90(0,47-1,74)	0,761
Arg139/Arg139	2	1	1,39(0,25-7,81)	0,709
Ekzon-4				
His139/His139	41	50	Referans	
His139/Arg139+Arg139/Arg139	16	29	0,92(0,49-1,76)	0,810

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA: %95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, % 95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

3.10. Uygulanan Kemoterapi Protokolüne Göre mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi

Hastaların mEH genotiplerinin sağkalım üzerine olası etkisi; hastaları uygulanan kemoterapi protokollerine göre (platin-etoposid kullanan ve platin ve diğer kemoterapötikleri -gemsitabin, dosetaksel, vinorelbin, paklitaksel- kullanan) ayırarak incelenmiştir. Bunun sonucunda: platin ve etoposid kullanılan hasta grubunda (n=86) hem ekzon-3 (Tyr113His) (Tyr113/His113: 0,45HR: %95 GA;0,18-1,13; p=0,089) (His113/His113: 0,65 HR: %95 GA;0,19-2,22; p=0,487), hem de ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin (His139/Arg139: 1,88HR: %95 GA: 0,78-4,57; p=0,161) (Arg139/Arg139: 3,91HR: %95 GA: 0,37-41,27; p=0,256) polimorfizmlerinin sağkalımla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Yabancı genotipe karşı heterozigot ve mutant genotipler birleştirilerek yapılan analizlerde de anlamlı sonuçlara ulaşılmamıştır (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Platin ve Etoposid Kullanılan 86 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi.

Genotipleri	Yaşam Durumları		HR*(%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Ekzon-3(Tyr113His)				
Tyr113/Tyr113	14	26	Referans	
Tyr113/His113	13	24	0,45(0,18-1,13)	0,089
His113/His113	4	5	0,65(0,19-2,22)	0,487
Tyr113/Tyr113	14	26	Referans	
Tyr113/His113+His113/His113	17	29	0,49(0,21-1,16)	0,105
Ekzon-4(His139Arg)				
His139/His139	19	36	Referans	
His139/Arg139	11	18	1,88(0,78-4,57)	0,161
Arg139/Arg139	1	1	3,91(0,37-4,27)	0,256
His139/His139	19	36	Referans	
His139/Arg139+Arg139/Arg139	12	19	1,94(0,81-4,63)	0,138

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA:%95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, % 95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Toplam Kişi Sayısı: 86, Toplam Ölen:31, Toplam Sağ Kalan:55

Tedavi protokolünde etoposid olmayan, platin ve diğer kemoterapötikleri (gemsitabin, dosetaksel, vinorelbin, paklitaksel) kullanan hastaların mEH genotiplerinin sağkalımla ilişkisi incelendiğinde çıkan sonuçlar Çizelge 3.13'te gösterilmiştir. Buna göre Ekzon-4 (His139Arg) polimorfizminin bu hasta grubunda sağkalımla arasında bir ilişki gözlenmemiştir (His139/Arg139: 0,34HR: %95 GA: 0,09-1,27; p=0,108) (Arg139/Arg139: 0,84HR: %95 GA: 0,04-15,89; p=0,907).

Aynı hasta grubunda Ekzon-3 (Tyr113His) polimorfizmi ile sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde; Tyr113/His113 genotipine sahip hastalarda bir ilişki gözlenmemişken (0,63 HR: %95GA: 0,19-2,01; p=0,433), His113/His113 genotipine sahip bireylerde ölüm riskini anlamlı şekilde yükseldiği (6,45HR: %95GA: 1,51-27,62; p=0,012) sonucuna varılmıştır (p<0,05).

Çizelge 3.13. Platin ve Diğer Kemoterapötikler[#] Kullanılan 50 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi.

Genotipleri	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Ekzon-3(Tyr113His)				
Tyr113/Tyr113	12	14	Referans	
Tyr113/His113	10	8	0,63(0,19-2,01)	0,433
His113/His113	4	2	6,45(1,51-27,62)	0,012
Tyr113/Tyr113	12	14	Referans	
Tyr113/His113+His113/His113	14	10	1,23(0,45-3,41)	0,687
Ekzon-4(His139Arg)				
His139/His139	22	14	Referans	
His139/Arg139	3	10	0,34(0,09-1,27)	0,108
Arg139/Arg139	1	0	0,84(0,04-15,89)	0,907
His139/His139	22	14	Referans	
His139/Arg139+Arg139/Arg139	4	10	0,38(0,11-1,28)	0,116

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA: %95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, %95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

[#]. Sisplatin - Gemsitabin, Sisplatin - Dosetaksel, Sisplatin - Vinorelbin, Karboplatin - Paklitaksel, Sisplatin - Paklitaksel. Toplam Kişi Sayısı: 50, Toplam Ölen:26, Toplam Sağ Kalan:24

3.11. Beklenen Enzim Aktivitesinin Kemoterapiye Yanıtlarla İlişkisi

Genotiplerin enzim aktivitelere yansımalarının değerlendirilmesi amacıyla hazırlanan, Benhamou ve arkadaşlarının (1998) mEH genotipine karşılık, beklenen enzim aktivitesi için öngördükleri dağılım çizelge 3.14'te gösterilmiştir. Bu kapsamda genotiplerine göre kişiler düşük, orta ve yüksek enzim aktivitesine sahip bireyler olarak üç sınıfta değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.14. Genotiplerine Göre Hastaların Beklenen mEH Enzim Aktiviteleri ve Dağılımları.

	Genotip	Tyr113/Tyr113	Ekzon-3	
			Tyr113/His113	His113/His113
Ekzon-4	His139/His139	orta- 41 Kişi	düşük- 38 Kişi	düşük- 12 Kişi
	His139/Arg139	yüksek- 23 Kişi	orta- 16 Kişi	düşük-3Kişi
	Arg139/Arg139	yüksek- 2 Kişi	yüksek- 1Kişi	orta- 0 Kişi

Mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerine göre, hastaların sahip olmaları beklenen enzim aktivitesi düzeylerinin, kemoterapiye verdikleri yanıt üzerine olası etkileri incelenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda hastaların beklenen enzim aktivitesi seviyeleri ile kemoterapiye verdikleri yanıtların arasında bir ilişkinin bulunmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Çizelge 3.15).

Çizelge 3.15. Beklenen Enzim Aktivitelerinin Yanıtlara Göre Dağılımı.

Beklenen Aktivite	Yanıt veren(%) [#]	Yanıt vermeyen(%) [#]	p değeri [*]
Düşük	15(36,6)	38(40,0)	0,506
Orta	20(48,8)	37(38,9)	
Yüksek	6(14,6)	20(21,1)	

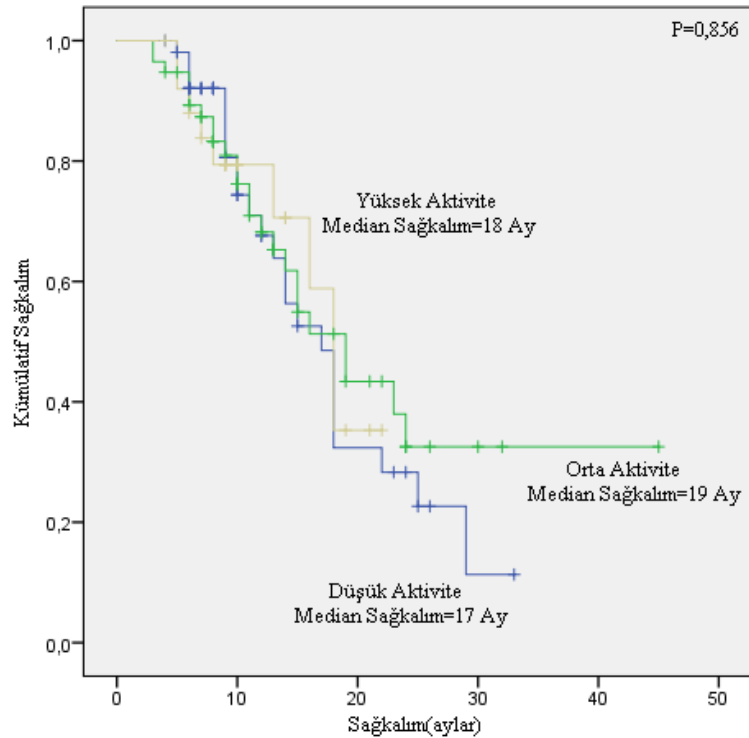
*. Ki- kare testi kullanılmıştır.

[#]. Yüzdelere ilgili parametrenin sütun içindeki dağılımını göstermektedir.

3.12. Beklenen Enzim Aktivitelerinin Hastaların Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi

Mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerine göre beklenen enzim aktivitesinin, hastaların sağkalım süreleri üzerine olası etkileri Kaplan-Meier testi ile hesaplanmıştır. Her iki ekzon için genotiplerine göre enzim aktiviteleri; düşük, orta ve yüksek olarak değerlendirilmiş, her üç enzim aktivitesi seviyesinin hastaların sağkalım süreleri üzerinde anlamlı bir etkilerinin olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

Düşük enzim aktivitesi beklenen hastalar için ortalama sağkalım süresi 17 ay, orta enzim aktivitesi beklenen hastalar için ortalama sağkalım süresi 19 ay, yüksek enzim aktivitesi beklenen hastalar için ise ortalama sağkalım süresi 18 aydır (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalım Süreleri Üzerine Etkisi.

3.13. Kemoterapiye Yanıt Verme Durumuna Göre Beklenen mEH Enzim Aktivitelerinin Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi

Hastaların kemoterapiye verdikleri yanıtlara göre beklenen mikrozomal epoksit hidrolaz enzim aktivitesinin, sağkalım süreleri üzerine olası etkileri incelenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda; kemoterapiye verdikleri yanıtlara göre, her iki ekzon polimorfizmleri sonucu beklenen enzim aktivitesinin, yaşam süreleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Çizelge 3.16).

Çizelge 3.16. Kemoterapiye Yanıt Verme Durumuna Göre Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalım Süresine Etkisi.

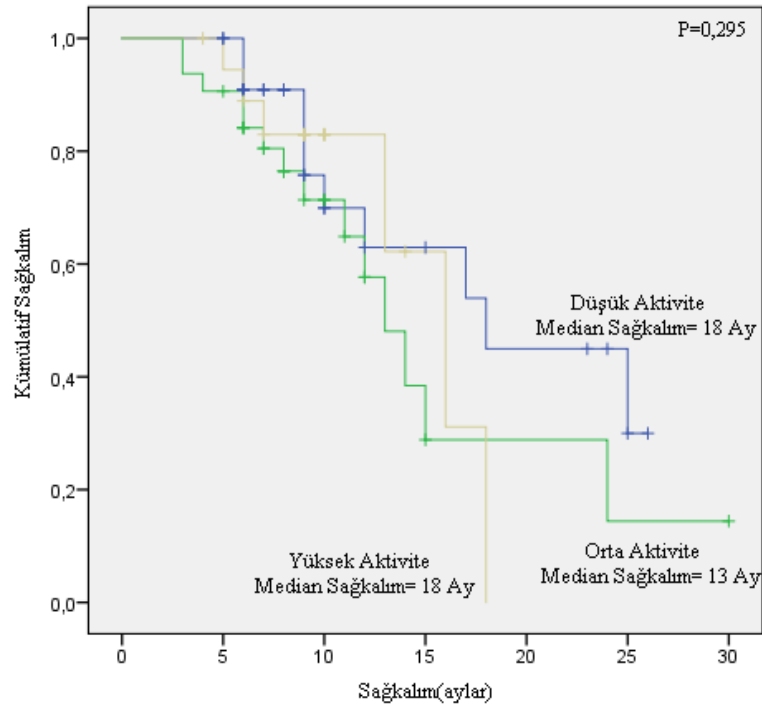
Kemoterapiye Yanıt	Beklenen Aktivite	Sağ kalım (ay)	p değeri*
		(ortalama $\pm$ SS)	
Yanıt veren [#]	Düşük	18($\pm$ 1)	0,359
	Orta	13($\pm$ 2)	
	Yüksek	18($\pm$ 9)	
Yanıt vermeyen [#]	Düşük	14($\pm$ 1)	0,313
	Orta	23($\pm$ 4)	
	Yüksek	18($\pm$ 3)	

*. Kaplan-Meier - log rank testi ile hesaplanmıştır.

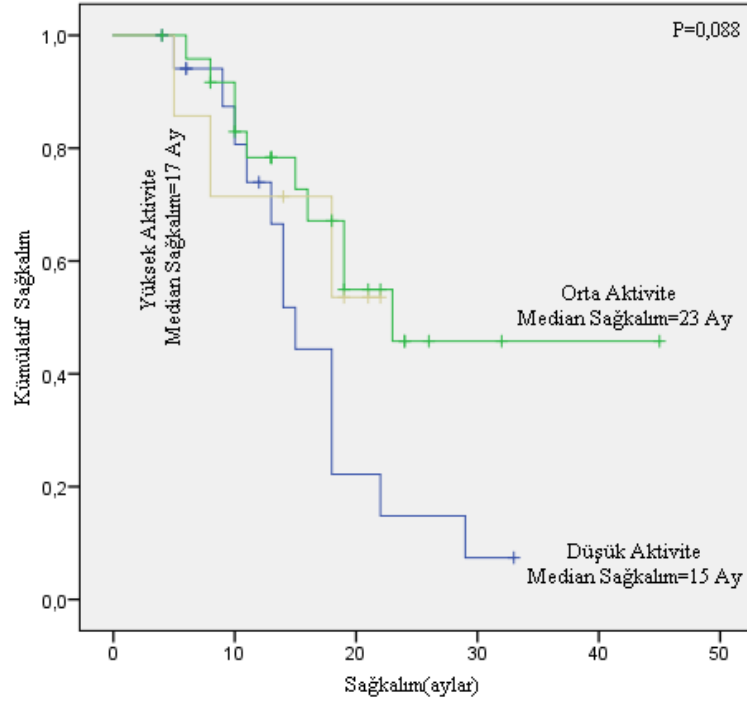
[#]. Yanıt veren n=41, Yanıt vermeyen n=95

3.14. Uygulanan İlaç Rejimine Göre; mEH Polimorfizmleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi

Hastalara uygulanan kemoterapi rejimine göre, mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmleri sonucunda beklenen enzim aktivitesinin, hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda; kemoterapi protokolünde etoposid olan hastaların mikrozomal epoksit hidrolaz gen polimorfizmleri sonucunda beklenen enzim aktivitesinin, hastaların yaşam süreleri üzerine bir etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (Şekil 3.14). Kemoterapi protokolünde etoposid olmayan hastalardan orta enzim aktivitesine sahip olmaları beklenenlerin sağkalım sürelerinin, düşük ve yüksek enzim aktivitesine sahip olması beklenen hastaların sağkalım sürelerinden önemli ölçüde yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0,088$) (Şekil 3.15).



Şekil 3.14. Etoposid Alan Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalıma Etkisi.



Şekil 3.15. Etoposid Almayan Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalıma Etkisi.

Hastalara uygulanan kemoterapi rejimine göre, mikrozomal epoksit hidrolaz polimorfizmleri sonucu beklenen enzim aktivitelerinin hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelendiğinde: Etoposid kullanılan hastalardan; yavaş düşük enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 18 (± 4) ay, orta enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 13 (± 1) ay, yüksek enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde ise sağkalım 16 (± 2) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,295$). Etoposid kullanılmayan hastalardan; düşük enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 15 (± 1) ay, orta enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 23 (± 4) ay, yüksek enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde ise sağkalım 17 (± 3) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,088$) (Çizelge 3.17).

Çizelge 3.17. Uygulanan İlaç Rejimine Göre; Beklenen Enzim Aktivitesinin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi.

Kemoterapi rejimi	Beklenen Aktivite	Sağ kalım (ay)	
		(ortalama±SS)	p değeri*
Etoposid alan ^a	Düşük	18(±4)	0,295
	Orta	13(±1)	
	Yüksek	16(±2)	
Etoposid almayan ^b	Düşük	15(±1)	0,088
	Orta	23(±4)	
	Yüksek	17(±3)	

* Kaplan-Meier - log rank testi ile hesaplanmıştır.

a. Sisplatin ve etoposid

b. Sisplatin-Gemcitabin, Sisplatin-Doksetel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, Sisplatin-Paklitaksel.

3.15. Beklenen Aktivite ve Diğer Faktörlerin Sağkalım Üzerine Etkilerinin HR ile Değerlendirilmesi

Mikrozomal epoksit hidrolaz enziminin ekzon-3 Tyr113His ve ekzon-4 His139Arg polimorfizmleri sonucu beklenen enzim aktivitesi ve kemoterapiye yanıt durumlarının sağkalımla ilişkileri, çoklu regresyon analiziyle düzeltilmiş hazard oranları kullanılarak incelenmiştir. Değerlendirmelerde katılımcıların; yaşları, cinsiyetleri, histolojileri, hastalıklarının evreleri, genotipe göre beklenen enzim aktiviteleri, sigara kullanma ve tedaviye yanıt verme özellikleri dikkate alınarak düzeltmeler yapılmış ve hazard oranları (HR) belirlenmiştir.

Bu değerlendirmeye göre (0,66 HR: %95 GA; 0,37-1,20; p=0,174) tedaviye yanıt ve sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 3.18).

Çizelge 3.18. Kemoterapiye Karşı Alman Yanıtlarla Sağkalım İlişkisi.

Yanıt	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Yanıt veren	21	20	Referans	
Yanıt vermeyen	36	59	0,66(0,37-1,20)	0,174

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, % 95 GA: %95 Güven Aralığı.

Hazard oranı, % 95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu, genotipe göre beklenen enzim aktivitesi, kemoterapi rejimi ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, histoloji, evre, genotiplerine göre beklenen enzim aktivitesi, sigara içme ve yanıt durumları için çoklu regresyon analizi ile düzeltme yapılarak; beklenen enzim aktivitesi ve sağkalım arasındaki ilişki hazard oranları ile değerlendirilmiştir.

Buna göre ekzon-3 ve ekzon-4 genotiplerine göre orta düzey enzim aktivitesinin (1,20 HR: %95 GA; 0,64-2,27; p= 0,564) ve yüksek enzim aktivitesinin (1,18 HR:%95 GA; 0,48-2,87; p=0,719) sağkalım üzerine bir etkiye sahip olmadıkları gözlenmiştir (p>0,05) (Çizelge 3.19).

Çizelge 3.19. Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi.

Aktivite	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Düşük	24	29	Referans	
Orta	24	33	1,20(0,64-2,27)	0,564
Yüksek	9	17	1,18(0,48-2,87)	0,719

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA: %95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, % 95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, genotipe göre beklenen enzim aktivitesi, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

3.16. Uygulanan Kemoterapi Protokolüne Göre Farklı mEH Genotipleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi

Hastaların farklı mEH genotiplerinin sonucu olarak değişiklik göstermesi beklenen enzim aktivitelerinin sağkalım üzerine olası etkisi; hastaları uygulanan kemoterapi protokollerine göre (platin-etoposid kullanan ve platin ve diğer kemoterapötikleri -gemsitabin, dosetaksel, vinorelbin, paklitaksel- kullanan) ayırarak incelenmiştir. Bunun sonucunda: platin ve etoposid kullanılan hasta grubunda (n=86) orta seviyede enzim aktivitesi beklenen hastalarda ölüm olasılığında yükselme gözlenirken (3,09HR: %95 GA;1,23-7,76; p=0,016), yüksek enzim aktivitesi beklenen hastalarda anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (2,73 HR: %95 GA;0,82-9,12; p=0,103) (Çizelge 3.20).

Çizelge 3.20. Platin ve Etoposid Kullanılan 86 Hastada mEH Genotipleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi.

Aktivite	Yaşam Durumları		HR*(%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Düşük	11	24	Referans	
Orta	14	18	3,09(1,23-7,76)	0,016
Yüksek	6	13	2,73(0,82-9,12)	0,103

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA: %95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, % 95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, beklenen enzim aktivitesi, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Toplam Kişi Sayısı: 86, Toplam Ölen:31, Toplam Sağ Kalan:55

Benzer inceleme; tedavi protokolünde etoposid olmayan, platin ve diğer kemoterapötikleri (gemsitabin, dosetaksel, vinorelbin, paklitaksel) kullanan hastalarda gerçekleştirildiğinde: farklı mEH genotiplerinin sonucu enzim aktivitelerindeki değişikliklerin, hem orta seviyede enzim aktivitesi beklenen hastalarda (0,39HR: %95 GA;0,14-1,12; p=0,079), hem de yüksek seviyede enzim

aktivitesi beklenen hastalarda (0,39HR: %95 GA;0,07-2,16; p=0,283), sağkalımla ilişkili olmadığı saptanmıştır (Çizelge 3.21).

Çizelge 3.21. Platin ve Diğer Kemoterapötikler[#] Kullanılan 50 Hastada mEH Genotipleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi.

Aktivite	Yaşam Durumları		HR*(%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Düşük	13	5	Referans	
Orta	10	15	0,39(0,14-1,12)	0,079
Yüksek	3	4	0,39(0,07-2,16)	0,283

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA:%95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, % 95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, beklenen enzim aktivitesi, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

#. Sisplatin - Gemsitabin, Sisplatin - Dosetaksel, Sisplatin - Vinorelbin, Karboplatin - Paklitaksel, Sisplatin - Paklitaksel.

Toplam Kişi Sayısı: 50, Toplam Ölen:26, Toplam Sağ Kalan:24

3.17. Sigara İçme Durumuna Göre mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi

Hastaların mEH genotiplerinin sağkalım üzerine olası etkisi; hastaları sigara içme durumlarına göre ayırarak incelenmiştir. Hiç sigara kullanmamış olan hastaların sayısı 13 olduğundan bu grup tek başına incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır. Sigara içen hasta grubunda (n=84) yapılan araştırmada hem ekzon-3 (Tyr113His) (Tyr113/His113: 0,70HR: %95 GA;0,25-1,97; p=0,500) (His113/His113: 1,66 HR: %95 GA;0,57-4,81; p=0,35), hem de ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin (His139/Arg139: 0,76HR: %95 GA: 0,30-1,93; p=0,569) (Arg139/Arg139: 1,97HR: %95 GA: 0,20-19,31; p=0,560) polimorfizmlerinin sağkalımla ilişkili olmadığı saptanmıştır. Sigara içen hasta grubunda yabancı genotipe karşı heterozigot ve mutant genotipler birleştirilerek yapılan analizlerde de anlamlı sonuçlara ulaşılmamıştır (Çizelge 3.22).

Çizelge 3.22. Sigara Kullanan 84 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi.

Genotipleri	Yaşam Durumları		HR*(%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Ekzon-3(Tyr113His)				
Tyr113/Tyr113	13	27	Referans	
Tyr113/His113	10	23	0,70(0,25-1,97)	0,500
His113/His113	6	5	1,66(0,57-4,81)	0,354
Tyr113/Tyr113	13	27	Referans	
Tyr113/His113+His113/His113	16	28	0,99(0,41-2,38)	0,982
Ekzon-4(His139Arg)				
His139/His139	20	34	Referans	
His139/Arg139	8	20	0,76(0,30-1,93)	0,569
Arg139/Arg139	1	1	1,697(0,20-19,31)	0,560
His139/His139	20	34	Referans	
His139/Arg139+Arg139/Arg139	9	21	0,80(0,33-1,99)	0,642

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA:%95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, %95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Toplam Kişi Sayısı: 84, Toplam Ölen:29, Toplam Sağ Kalan:55

Sigara içen ve geçmişte sigara kullanmış ancak bırakmış olan hastalar birlikte (n=123) değerlendirildiklerinde, hem ekzon-3 (Tyr113His) (Tyr113/His113: 0,66HR: %95 GA;0,33-1,33; p=0,247) (His113/His113: 1,67 HR: %95 GA;0,69-4,05; p=0,254), hem de ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin (His139/Arg139: 0,88HR: %95 GA: 0,45-1,71; p=0,700) (Arg139/Arg139: 1,77HR: %95 GA: 0,22-14,36; p=0,594) polimorfizmlerinin sağkalımla ilişkili olmadığı saptanmıştır. Sigara içen ve bırakmış hastaların birlikte değerlendirildikleri grupta yabancı genotipe karşı heterozigot ve mutant genotipler birleştirilerek yapılan analizlerde de anlamlı sonuçlara ulaşılmamıştır (Çizelge 3.23).

Çizelge 3.23. Sigara Kullanan ve Bırakmış 123 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi.

Genotipleri	Yaşam Durumları		HR*(%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Ekzon-3(Tyr113His)				
Tyr113/Tyr113	22	37	Referans	
Tyr113/His113	19	31	0,66(0,33-1,33)	0,247
His113/His113	8	6	1,67(0,69-4,05)	0,254
Tyr113/Tyr113	22	37	Referans	
Tyr113/His113+His113/His113	27	37	0,84(0,45-1,57)	0,580
Ekzon-4(His139Arg)				
His139/His139	35	47	Referans	
His139/Arg139	13	26	0,88(0,45-1,71)	0,700
Arg139/Arg139	1	1	1,77(0,22-14,36)	0,594
His139/His139	35	47	Referans	
His139/Arg139+Arg139/Arg139	14	27	0,90(0,47-1,74)	0,762

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA:%95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, %95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Toplam Kişi Sayısı: 123, Toplam Ölen:49, Toplam Sağ Kalan:74

Hiç sigara kullanmamış ve sigarayı bırakmış hastalar (n=52) birlikte değerlendirildiklerinde, hem ekzon-3 (Tyr113His) (Tyr113/His113: 0,40HR: %95 GA;0,15-1,01; p=0,054) (His113/His113: 0,45 HR: %95 GA;0,07-2,72; p=0,386), hem de ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin (His139/Arg139: 1,26HR: %95 GA: 0,47-3,41; p=0,642) (Arg139/Arg139: 1,60HR: %95 GA: 0,14-17,89; p=0,705) sağkalımla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Hiç sigara kullanmamış ve sigarayı bırakmış hastaların birlikte değerlendirildikleri bu grupta yabancı genotipe karşı heterozigot ve mutant genotipler birleştirilerek yapılan analizlerde de anlamlı sonuçlara ulaşılmamıştır (Çizelge 3.24).

Çizelge 3.24. Sigara İçmeyen ve Bırakmış 52 Hastada mEH Genotiplerinin Sağkalımla İlişkisi.

Genotipleri	Yaşam Durumları		HR*(%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Ekzon-3(Tyr113His)				
Tyr113/Tyr113	13	13	Referans	
Tyr113/His113	13	9	0,40(0,15-1,01)	0,054
His113/His113	2	2	0,45(0,07-2,72)	0,386
Tyr113/Tyr113	13	13	Referans	
Tyr113/His113+His113/His113	15	11	0,40(0,16-1,01)	0,052
Ekzon-4(His139Arg)				
His139/His139	21	16	Referans	
His139/Arg139	6	8	1,26(0,47-3,41)	0,642
Arg139/Arg139	1	0	1,60(0,14-17,89)	0,705
His139/His139	21	16	Referans	
His139/Arg139+Arg139/Arg139	7	8	1,30(0,51-3,31)	0,578

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA: %95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, %95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

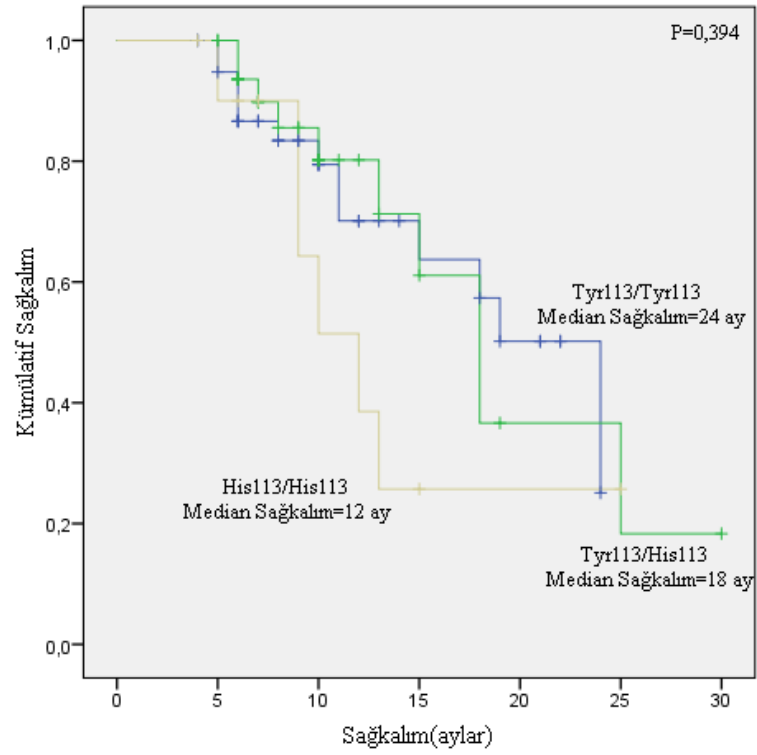
Toplam Kişi Sayısı: 52, Toplam Ölen:28, Toplam Sağ Kalan:24

3.18. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi

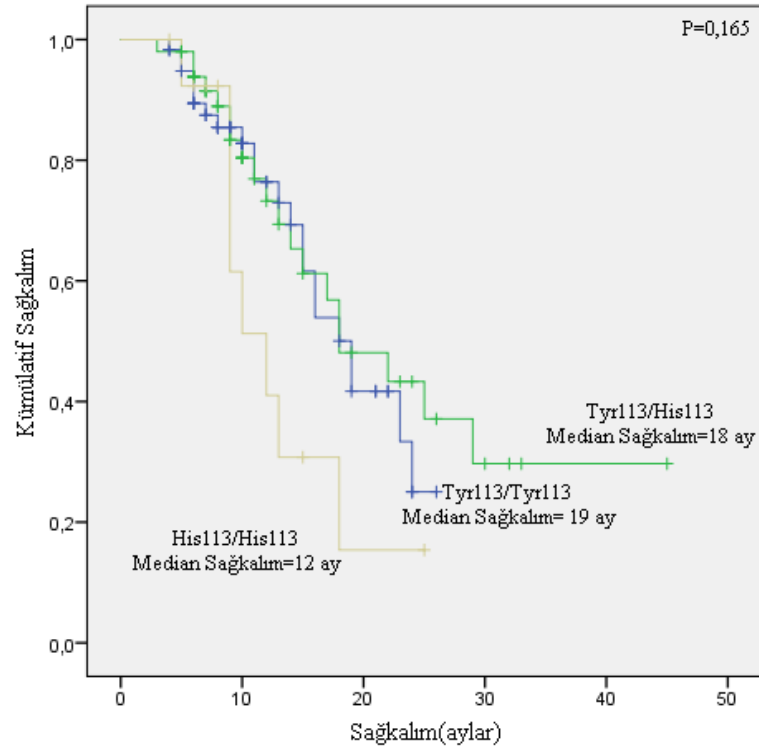
Hastaların sigara içme durumlarına göre, mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin, hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelenmiştir. Hastaları, 1-sigara içenler, 2-sigara içenler ve bırakmış olanlar, 3-hiç sigara içmemiş olanlar ve bırakmış olanlar şeklinde üç ayrı kümeye ayırarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda hem ekzon-3 hem de ekzon-4 polimorfizmi ile hastaların sağkalım süreleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir (Şekil 3.16, Şekil 3.17, Şekil 3.18, Şekil 3.19, Şekil 3.20, Şekil 3.21).

Hastaların sigara içme durumlarına göre, mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) polimorfizminin hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelendiğinde: sigara içen hastalardan Tyr113/Tyr113 genotipe sahip bireylerde sağkalım 24 (± 3) ay, Tyr113/His113 genotipe sahip bireylerde sağkalım 18 (± 2) ay, His113/His113 genotipe sahip bireylerde ise sağkalım 12 (± 2) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,394$). Halen sigara içen ve sigarayı bırakmış olan hastalar birlikte incelendiğinde Tyr113/Tyr113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 19 (± 2) ay, Tyr113/His113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 18 (± 4) ay, His113/His113 genotipe sahip olanlarda sağkalım ise 12 (± 2) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,165$). Sigarayı bırakmış ve hiç sigara içmemiş olan hastalar birlikte incelendiğinde Tyr113/Tyr113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 16 (± 1) ay, Tyr113/His113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 17 (± 3) ay, His113/His113 genotipe sahip olanlarda sağkalım ise 18 (± 3) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,748$) (Çizelge 3.25.).

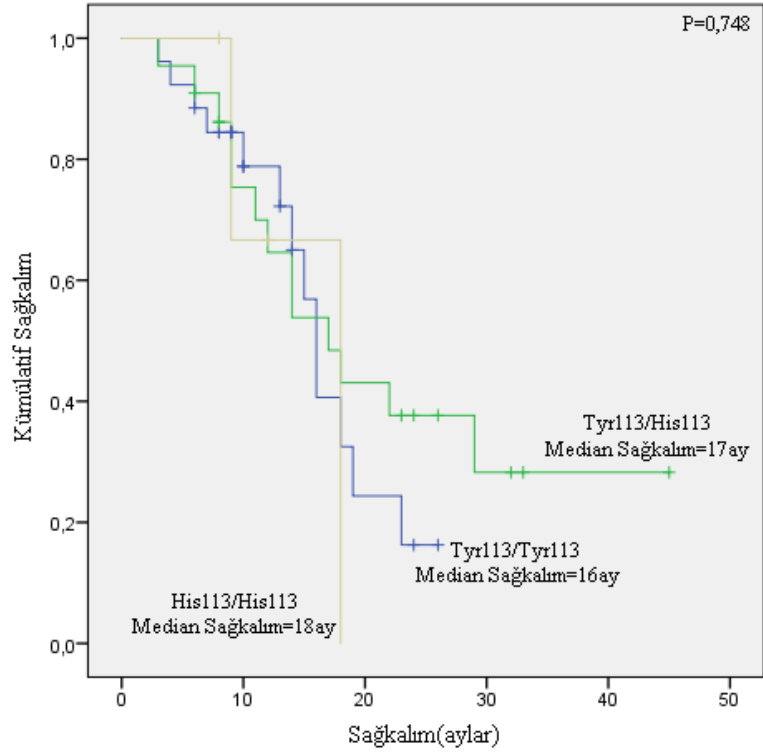
Sigara içme durumlarına göre aynı gruplarda ekzon-3 polimorfizmleri Tyr113/Tyr113 ve Tyr113/His113+His113/His113 şeklinde kombine edilerek yaşam süreleri incelendiğinde; sigara içen hastalardan, Tyr113/Tyr113 genotipe sahip bireylerde sağkalım 24 (± 3) ay, Tyr113/His113+His113/His113 genotiplere sahip bireylerde ise sağkalım 15 (± 2) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,610$). Halen sigara içen ve sigarayı bırakmış olan hastalar birlikte incelendiğinde Tyr113/Tyr113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 19 (± 2) ay, Tyr113/His113+His113/His113 genotiplere sahip olanlarda sağkalım ise 18 (± 2) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,914$). Sigarayı bırakmış ve hiç sigara içmemiş olan hastalar birlikte incelendiğinde Tyr113/Tyr113 genotipine sahip olanlarda sağkalım 16 (± 1) ay, Tyr113/His113+His113/His113 genotiplere sahip olanlarda sağkalım ise 18 (± 3) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,548$) (Çizelge 3.25.).



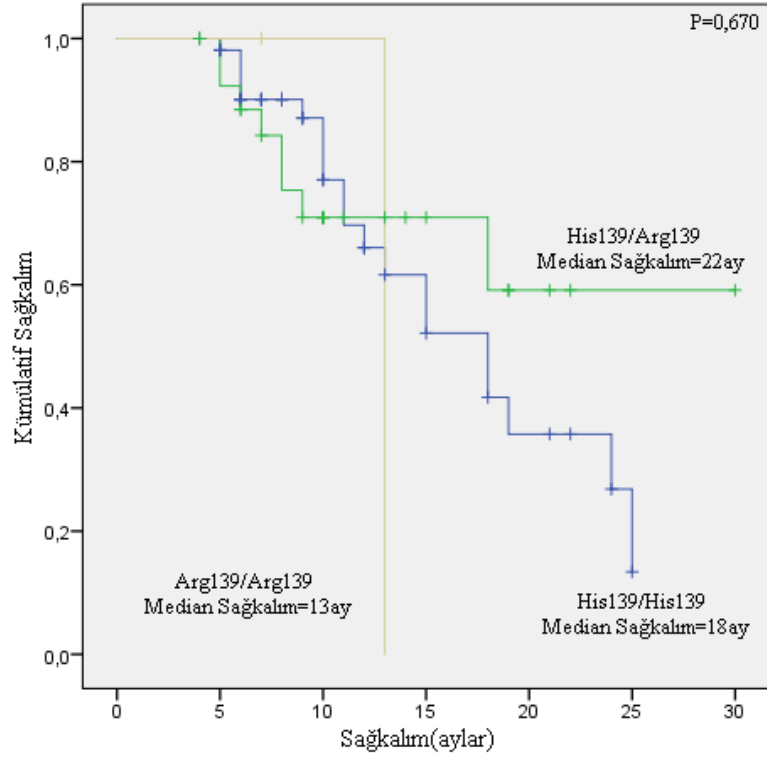
Şekil 3.16. Sigara İçen Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



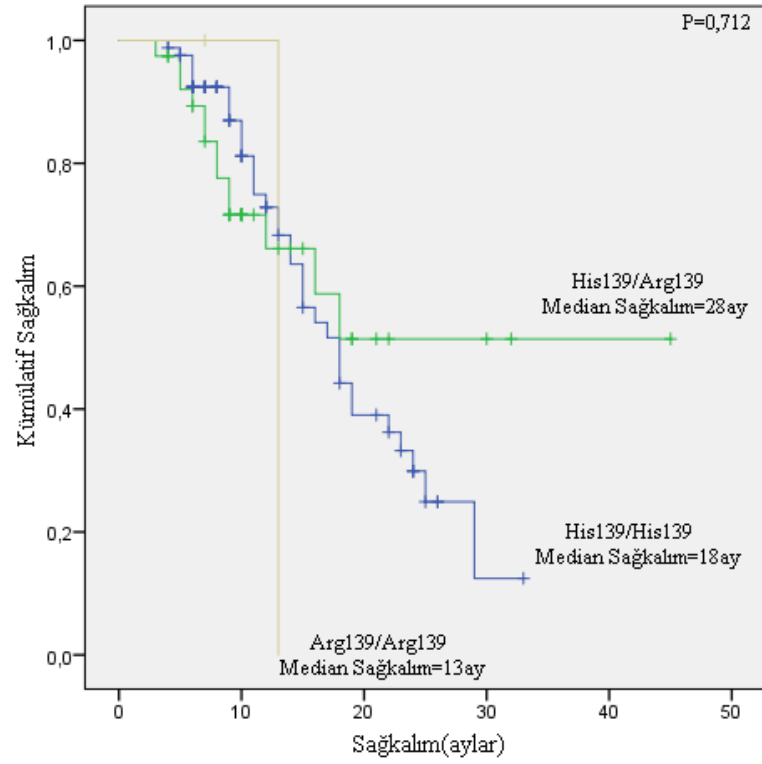
Şekil 3.17. Sigara İçen ve Bırakmış hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



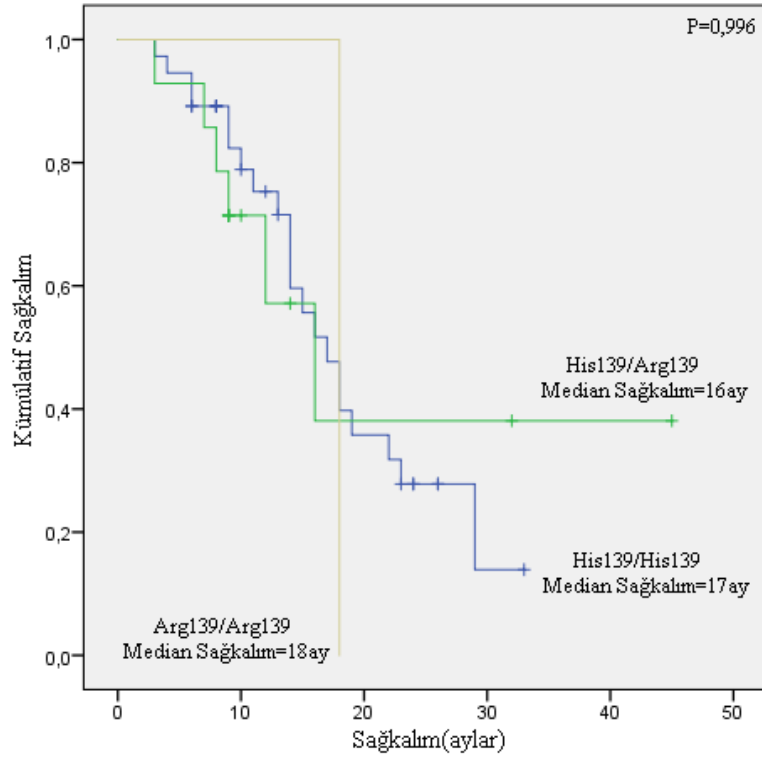
Şekil 3.18. Sigara İçmeyen ve Bırakmış Hastalarda Ekzon-3 (Tyr113His) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



Şekil 3.19. Sigara İçen Hastalarda Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



Şekil 3.20. Sigara İçen ve Bırakmış Hastalarda Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.



Şekil 3.21. Sigara İçmeyen ve Bırakmış Hastalarda Ekzon-4 (His139Arg) Polimorfizminin Sağkalıma Etkisi.

Çizelge 3.25. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Ekzon-3 Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi.

Sigara Durumu	Genotip	Sağ kalım (ay) (ortalama±SS)	p değeri*
Ekzon-3			
Sigara İçen	Tyr113/Tyr113	24(±3)	0,394
	Tyr113/His113	18(±2)	
	His113/His113	12(±2)	
Sigara İçen ve Bırakmış	Tyr113/Tyr113	19(±2)	0,165
	Tyr113/His113	18(±4)	
	His113/His113	12(±2)	
Sigara İçmeyen ve Bırakmış	Tyr113/Tyr113	16(±1)	0,748
	Tyr113/His113	17(±3)	
	His113/His113	18(±3)	
Sigara İçen	Tyr113/Tyr113	24(±3)	0,610
	Tyr113/His113+His113/His113	15(±2)	
Sigara İçen ve Bırakmış	Tyr113/Tyr113	19(±2)	0,914
	Tyr113/His113+His113/His113	18(±2)	
Sigara İçmeyen ve Bırakmış	Tyr113/Tyr113	16(±1)	0,548
	Tyr113/His113+His113/His113	18(±3)	

*. Kaplan-Meier - log rank testi ile hesaplanmıştır.

Hastaların sigara içme durumlarına göre, mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-4 (His139Arg) polimorfizminin hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelendiğinde: sigara içen hastalardan His139/His139 genotipe sahip bireylerde sağkalım 18 (± 3) ay, His139/Arg139 genotipe sahip bireylerde sağkalım 22 (± 2) ay, Arg139/Arg139 genotipe sahip bireylerde ise sağkalım 13 (± 0) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,670$). Halen sigara içen ve sigarayı bırakmış olan hastalar birlikte incelendiğinde His139/His139 genotipine sahip olanlarda sağkalım 18 (± 2) ay, His139/Arg139 genotipine sahip olanlarda sağkalım 28 (± 4) ay, Arg139/Arg139 genotipe sahip olanlarda sağkalım ise 13 (± 0) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,712$). Sigarayı bırakmış ve hiç sigara içmemiş olan hastalar birlikte incelendiğinde His139/His139 genotipine sahip olanlarda sağkalım 17 (± 2) ay, His139/Arg139 genotipine sahip olanlarda sağkalım 16 (± 4) ay, Arg139/Arg139 genotipe sahip olanlarda sağkalım ise 18 (± 0) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,996$) (Çizelge 3.26).

Sigara içme durumlarına göre aynı gruplarda ekzon-4 polimorfizmleri His139/His139 ve His139/Arg139+Arg139/Arg139 şeklinde kombine edilerek yaşam süreleri incelendiğinde; sigara içen hastalardan His139/His139 genotipe sahip bireylerde sağkalım 18 (± 3) ay, His139/Arg139+Arg139/Arg139 genotiplere sahip bireylerde ise sağkalım 21 (± 2) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,587$). Halen sigara içen ve sigarayı bırakmış olan hastalar birlikte incelendiğinde His139/His139 genotipine sahip olanlarda sağkalım 18 (± 2) ay, His139/Arg139+Arg139/Arg139 genotiplere sahip olanlarda sağkalım ise 27 (± 4) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,757$). Sigarayı bırakmış ve hiç sigara içmemiş olan hastalar birlikte incelendiğinde His139/His139 genotipine sahip olanlarda sağkalım 17 (± 2) ay, His139/Arg139+Arg139/Arg139 genotiplere sahip olanlarda sağkalım ise 16 (± 3) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,996$) (Çizelge 3.26).

Çizelge 3.26. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Ekzon-4 Polimorfizminin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi.

Sigara Durumu	Genotip	Sağ kalım (ay) (ortalama±SS)	p değeri*
Ekzon-4			
Sigara İçen	His139/His139	18(±3)	0,670
	His139/Arg139	22(±2)	
	Arg139/Arg139	13(±0)	
Sigara İçen ve Bırakmış	His139/His139	18(±2)	0,712
	His139/Arg139	28(±4)	
	Arg139/Arg139	13(±0)	
Sigara İçmeyen ve Bırakmış	His139/His139	17(±2)	0,996
	His139/Arg139	16(±4)	
	Arg139/Arg139	18(±0)	
Sigara İçen	His139/His139	18(±3)	0,587
	His139/Arg139+ Arg139/Arg139	21(±2)	
Sigara İçen ve Bırakmış	His139/His139	18(±2)	0,757
	His139/Arg139+ Arg139/Arg139	27(±4)	
Sigara İçmeyen ve Bırakmış	His139/His139	17(±2)	0,996
	His139/Arg139+ Arg139/Arg139	16(±3)	

* Kaplan-Meier - log rank testi ile hesaplanmıştır.

3.19. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Polimorfizmleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi

Hastaların farklı mEH genotiplerinin sonucu olarak değişiklik göstermesi beklenen enzim aktivitelerinin sağkalım üzerine olası etkisi; hastalar, 1-sigara içenler, 2-sigara içenler ve bırakmış olanlar, 3-hiç sigara içmemiş olanlar ve bırakmış olanlar şeklinde üç ayrı kümeye ayrılarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, histoloji, evre ve yanıt durumları için çoklu regresyon analizi ile düzeltme yapılarak; beklenen enzim aktivitesi ve sağkalım arasındaki ilişki hazard oranları ile değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda: sigara içen hastalardan orta seviyede enzim aktivitesi beklenen hastalar için HR 0,70 (%95 GA; 0,26-1,89 P=0,704) olarak, yüksek enzim aktivitesi beklenen hastalarda ise HR 0,84 (GA; 0,27-2,62 P=0,770) olarak hesaplanırken mEH polimorfizmi neticesinde beklenen enzim aktivitesi ile sağkalım arasında bir ilişki gözlenmemiştir (Çizelge 3.27).

Çizelge 3.27. Sigara İçen 84 Hastada Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi.

Aktivite	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Düşük	13	20	Referans	
Orta	10	24	0,70(0,26-1,89)	0,486
Yüksek	6	11	0,84(0,27-2,62)	0,770

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA:%95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, %95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, genotipe göre beklenen enzim aktivitesi ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, histoloji, evre ve yanıt durumları için çoklu regresyon analizi ile düzeltme yapılarak; beklenen enzim aktivitesi ve sağkalım arasındaki ilişki, sigara içen ve bırakmış hastalarda hazard oranları ile incelenmiş; hastalardan orta seviyede enzim aktivitesi beklenenler için HR 0,94 (%95 GA; 0,48-1,85 P=0,854) olarak, yüksek enzim aktivitesi beklenen hastalarda ise HR 1,12 (%95 GA;

0,47-2,66 P=0,799) olarak hesaplanırken mEH polimorfizmi neticesinde beklenen enzim aktivitesi ile sağkalım arasında bir ilişki gözlenmemiştir (Çizelge 3.28).

Çizelge 3.28. Sigara İçen ve Bırakmış 123 Hastada Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi.

Aktivite	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Düşük	21	27	Referans	
Orta	20	32	0,94(0,48-1,85)	0,854
Yüksek	8	15	1,12(0,47-2,66)	0,799

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95GA:%95 Güven Aralığı.

Hazard Oranı, %95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, genotipe göre beklenen enzim aktivitesi ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

Farklı mEH genotiplerinin sonucu olarak değişiklik göstermesi beklenen enzim aktivitelerinin hastaların sağkalımı üzerine olası etkisi; hiç sigara içmemiş ve sigarayı bırakmış hastalar bir arada gruplanarak (n=52) incelendiğinde; orta seviyede enzim aktivitesine sahip olması beklenen hastalarda ölüm olasılığında yükselme gözlenirken (2,92HR: %95 GA;1,17-7,32; p=0,022), yüksek enzim aktivitesine sahip olması beklenen hastalarda anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (2,35 HR: %95 GA;0,51-10,86; p=0,275) (Çizelge 3.29).

Çizelge 3.29. Sigara İçmeyen ve Bırakmış 52 Hastada Beklenen Enzim Aktivitesinin Sağkalımla İlişkisi.

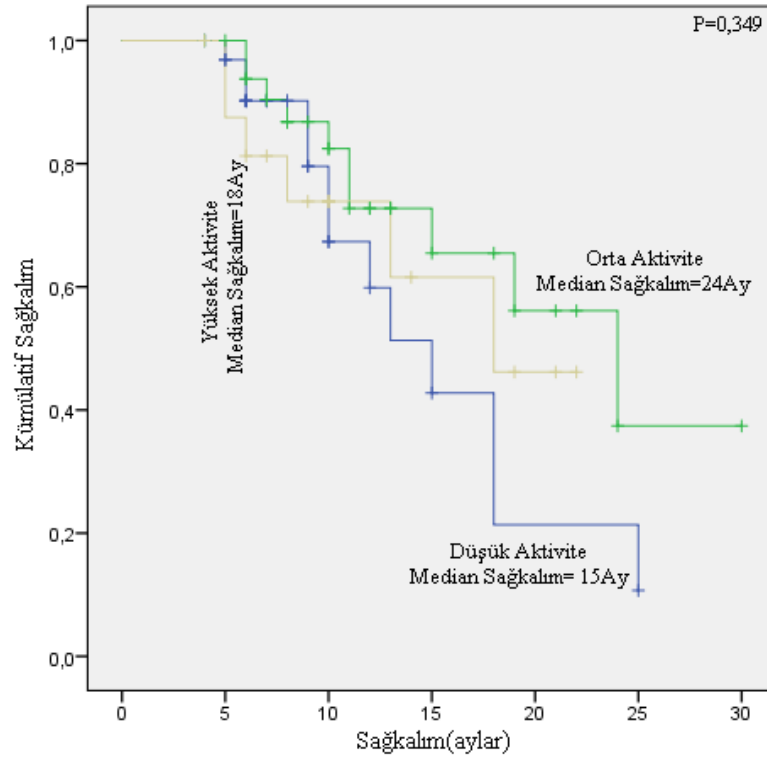
Aktivite	Yaşam Durumları		HR* (%95 GA)	p değeri
	Ölen	Sağ Kalan		
Düşük	11	9	Referans	
Orta	14	9	2,92(1,17-7,32)	0,022
Yüksek	3	6	2,35(0,51-10,86)	0,275

*HR: Hazard Ratio; Hazard Oranı, %95 GA: %95 Güven Aralığı.

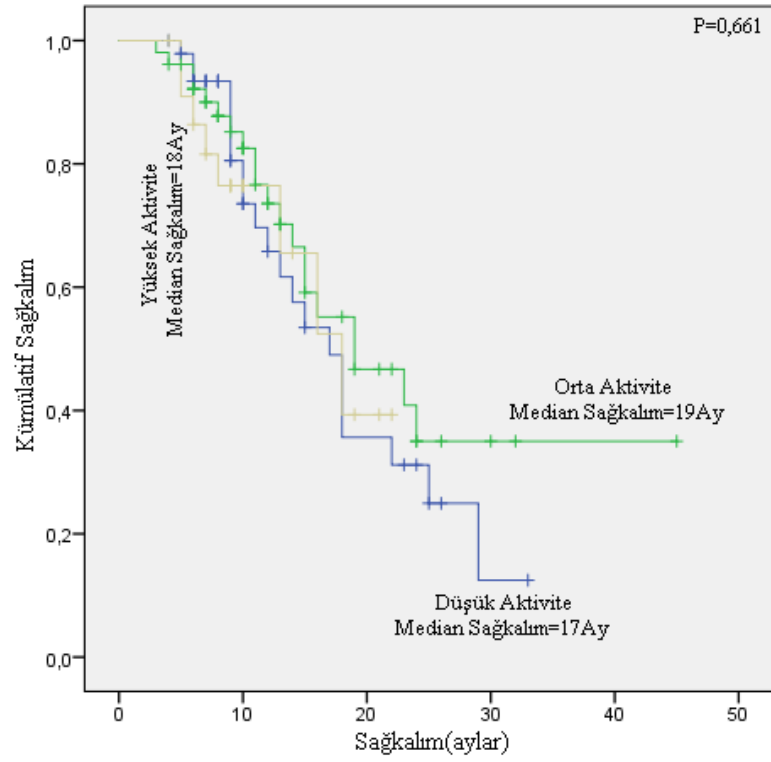
Hazard Oranı, %95 Güven Aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, genotipe göre beklenen enzim aktivitesi ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon-Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

3.20. Sigara İçme Durumuna Göre; mEH Polimorfizmleri Sonucu Beklenen Enzim Aktivitesinin Hastaların Yaşam Sürelerine Etkisi

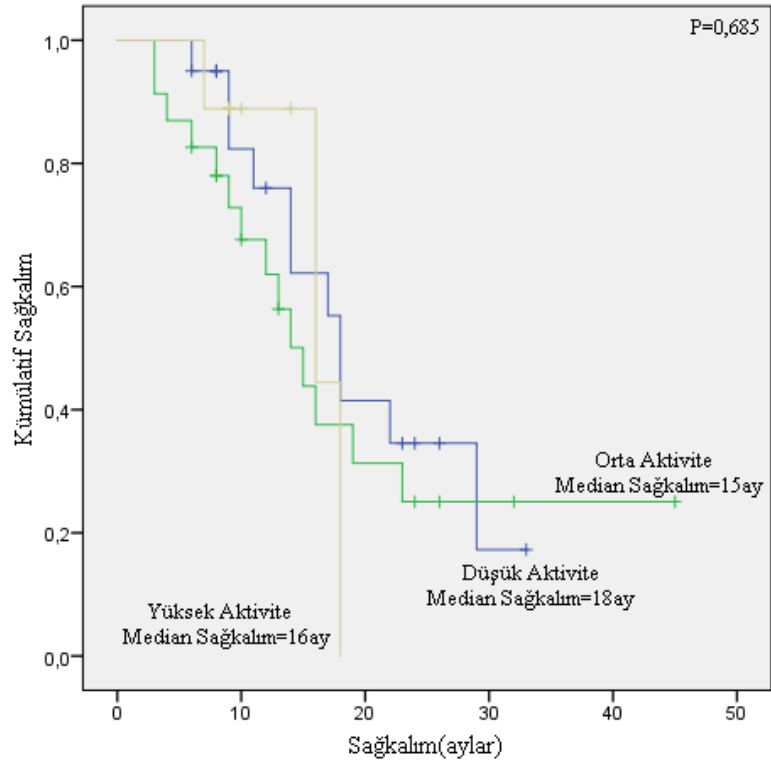
Hastaların sigara içme durumlarına göre, mEH polimorfizmleri sonucu beklenen enzim aktivitesinin hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelenmiştir. Hastaları, 1-sigara içenler, 2-sigara içenler ve bırakmış olanlar, 3-hiç sigara içmemiş olanlar ve bırakmış olanlar şeklinde üç ayrı gruba ayırarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda; sigara içme durumlarına göre oluşturulmuş her üç grup için de beklenen enzim aktiviteleri ile hastaların sağkalım süreleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir (Şekil 3.22, Şekil 3.23, Şekil 3.24).



Şekil 3.22. Sigara İçen Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Yaşam Süresine Etkisi.



Şekil 3.23. Sigara İçen ve Bırakmış Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Yaşam Süresine Etkisi.



Şekil 3.24. Sigara İçmeyen ve Bırakmış Hastalarda Beklenen Enzim Aktivitesinin Yaşam Süresine Etkisi.

Hastaların sigara içme durumlarına göre, mikrozomal epoksit hidrolaz polimorfizmleri sonucu beklenen enzim aktivitelerinin hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelendiğinde: sigara kullanan hastalardan; düşük enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 15 (± 2) ay, orta enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 24 (± 5) ay, yüksek enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde ise sağkalım 18 (± 3) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,349$). Halen sigara içen ve geçmişte sigara içmiş ve bırakmış olan hastalardan; düşük enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 17 (± 2) ay, orta enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 19 (± 5) ay, yüksek enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde ise sağkalım 18 (± 3) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,661$). Hiç sigara içmemiş ve geçmişte içip bırakmış olan hastalardan; düşük enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 18 (± 1) ay, orta enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde sağkalım 15 (± 2) ay, yüksek enzim aktivitesine sahip olmaları beklenen bireylerde ise sağkalım 16 (± 6) ay olarak hesaplanmıştır ($p=0,685$) (Çizelge 3.30).

Çizelge 3.30. Sigara İçme Durumlarına Göre; Beklenen Enzim Aktivitesinin, Hastaların Sağkalım Sürelerine Etkisi.

		Sağ kalım (ay)	p değeri*
	Beklenen Aktivite	(ortalama $\pm$ SS)	
Sigara İçen	Düşük	15(± 2)	0,349
	Orta	24(± 5)	
	Yüksek	18(± 3)	
Sigara İçen ve Bırakmış	Düşük	17(± 2)	0,661
	Orta	19(± 5)	
	Yüksek	18(± 3)	
Sigara İçmeyen ve Bırakmış	Düşük	18(± 1)	0,685
	Orta	15(± 2)	
	Yüksek	16(± 6)	

* Kaplan-Meier - log rank testi ile hesaplanmıştır.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi, ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin ve bu polimorfizmlerin ekspresyona olan etkilerinin; çeşitli kanser türleri ile ilişkilerinin olduğunu gösteren çalışmaların varlığı ve mikrozomal epoksit hidrolaz enziminin, sadece hastalığa neden olan ksenobiyotiklerin aktivasyonunda veya deaktivasyonunda rol almayıp, aynı zamanda hastalığın tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin aktivasyonu veya deaktivasyonunda da görev alışı nedeniyle; platin bazlı ilaçlarla tedavi gören ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tedavide kullanılan ilaçlara alınan yanıt ve sağkalım sürelerine doğrudan veya dolaylı etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gözlemlenen mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 genotip frekansları Tyr113Tyr: %48,5; Tyr113His: %40,4 ve His113His: %11'dir. Ülkemizde geçmiş yıllarda Erkisi ve ark. (2010)'nın akciğer kanseri hastalarda ulaştıkları genotip frekansları; Tyr113Tyr: %10,3, Tyr113His: 44,8 ve His113His: 44,8; kontrol grubunda ise Tyr113Tyr: 53,7; Tyr113His: 29,3 ve His113His: 17,1'dir. Hastalarda ulaşılan yabanıl genotip ve homozigot mutant genotip frekansları arasında önemli farklar bulunmaktadır (Çizelge 4.1).

Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda akciğer kanseri hastalarda ulaşılan sonuçlarla karşılaştırıldığında, His113His genotipi için çalışmamızda ulaşılan frekanslar Hindistan, İngiltere, ABD (Park ve ark. 2005) ve İsviçre'de yapılan çalışmalarda ulaşılanlardan daha düşük, Avusturya, Finlandiya ve Tayvan'dakilerden daha yüksek bulunurken; İngiltere ve ABD (London ve ark. 2000)'de yapılan çalışmalarda ulaşılan sonuçlarla bazı farklılıklar olmakla birlikte genel olarak uyumlu oldukları söylenebilir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. EPHX1 Ekzon-3 Polimorfizminin Çeşitli Ülkelerdeki Akciğer Kanseri Hastalarda Dağılımı.

Ülke	n	Tyr113Tyr %	Tyr113His %	His113His %	Ref.
ABD*	182	46,7	43,8	8,2	London ve ark. 2000
ABD#	155	68,4	31,0	0,6	London ve ark. 2000
ABD	182	46,0	40,0	14,0	Park ve ark. 2005
Avusturya	277	53,0	41,2	5,8	Gsur ve ark. 2003
Finlandiya	227	58,6	35,7	5,7	Voho ve ark. 2006
Hindistan	175	35,4	48,6	16,0	Tilak ve ark. 2011
İngiltere	50	50,0	40,0	10,0	Smith ve Harrison 1997
İsviçre	150	54,7	30,7	14,6	Benhamou ve ark. 1998
İsviçre	50	56,0	28,0	16,0	Fathy ve ark. 2014
Tayvan	72	44,4	48,6	7,0	Lin ve ark. 2007
Türkiye	58	10,3	44,8	44,8	Erkişi ve ark. 2010
Türkiye	136	48,5	40,4	11,1	Bu Çalışma

* = Beyaz ırk için ulaşılan sonuç, # =Afrikalı Amerikalılar için ulaşılan sonuç

Ada ve Ark. (2006)'nın sağlıklı gönüllülerde ulaştığı Tyr113Tyr: %50,4; Tyr113His: %42,1 ve His113His: %7,5 sonuçları; çalışmamızda akciğer kanseri hastalarda ulaştığımız dağılımlarla benzerlik gösterirken, bu çalışmada ulaşılan homozigot mutant genotip (His113His) frekansının biraz daha yüksek bulunduğu görülmektedir. Aynı çalışmada ekzon-4 polimorfizmleri için ulaşılan sonuçlar: His139His: 69,2; His139Arg: 28,6 ve Arg139Arg: 2,2'dir. Bu sonuçlar, çalışmamızda ulaşılan sonuçlarla küçük farklılıklar dışında uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-4 polimorfizmi için ulaşılan genotip frekansları, His139His: 66,9; His139Arg: 30,9 ve Arg139Arg: 2,2'dir. Bu sonuçlar, Erkisi ve ark. (2010)'nın akciğer kanseri hastalarda ulaştıkları genotip frekansları; His139His: 55,2; His139Arg: 39,7 ve Arg139Arg: 5,2 ile karşılaştırıldığında: bu çalışmada yabani tip genotip frekansının daha yüksek, hem homozigot hem de

heterozigot mutant genotip frekanslarının ise daha düşük olduğu gözlenmektedir. Erkişi ve ark. (2010)'nın çalışmasındaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, His139His: 53,7; His139Arg: 39,0 ve Arg139Arg: 7,3 olarak saptanmış genotip frekanslarından yabanıl tip genotip frekansı bu çalışmada ulaşılanın altında, heterozigot ve homozigot mutant genotip frekansları ise bu çalışmada elde edilen sonuçların üzerindedir (Çizelge 4.2).

Dünyada yapılan çeşitli çalışmalarla karşılaştırıldığında akciğer kanseri hastalarında ulaşılan Arg139Arg genotip frekansı (bu çalışmada %2,2) Hindistan, ABD, İsviçre ve Avusturya'da yapılan çalışmalarda ulaşılanlardan daha düşük, Finlandiya ve Tayvan'da yapılan çalışmalarda ulaşılanlardan daha yüksek, İngiltere ve İsviçre'de yapılan çalışmalarla ise benzer bulunmuştur (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. EPHX1 Ekzon-4 Polimorfizminin Çeşitli Ülkelerdeki Akciğer Kanseri Hastalarda Dağılımı.

Ülke	n	Tyr113Tyr %	Tyr113His %	His113His %	Ref.
ABD ^{1*}	182	68,6	27,4	3,8	London ve ark. 2000
ABD ^{2*}	155	45,1	45,1	9,7	London ve ark. 2000
ABD	182	66,0	30,0	4,0	Park ve ark. 2005
Avusturya	277	67,1	28,9	4,0	Gsur ve ark. 2003
Finlandiya	227	78,9	21,1	0,0	Voho ve ark. 2006
Hindistan	175	58,9	35,4	5,7	Tilak ve ark. 2011
İngiltere	50	66,0	32,0	2,0	Smith ve Harrison 1997
İsviçre	150	62,7	35,3	2,0	Benhamou ve ark. 1998
İsviçre	50	72,0	16,0	12,0	Fathy ve ark. 2014
Tayvan	72	80,6	19,4	0,0	Lin ve ark. 2007
Türkiye	58	55,2	39,7	5,2	Erkişi ve ark. 2010
Türkiye	136	66,9	30,9	2,2	Bu Çalışma

* 1= Beyaz ırk için ulaşılan sonuç, 2=Afrikalı Amerikalılar için ulaşılan sonuç.

Hastaların; yaş, cinsiyet, histoloji, evre ve sigara içme durumları ile her iki ekzon polimorfizmleri arasında bir ilişki saptanmayan çalışmamızda; kemoterapiye alınan yanıtların, sağkalım sürelerinin ve ölüm olaylarının mikrozomal epoksit hidrolaz enziminin her iki ekzon polimorfizmleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda belli sonuçlara etki edebilecek bir unsur olarak değerlendirdiğimiz, uygulanan ilaç rejimine göre hastalar; ilaç rejiminde etoposid olan ve olmayan şeklinde iki farklı gruba ayrılarak mikrozomal epoksit hidrolaz ekzon-3 (Tyr113His) polimorfizminin hastaların yaşam süreleri üzerine olası etkileri incelendiğinde; tedavisinde etoposid kullanılmayan, platinlere kombine diğer kemoterapötikleri (gemsitabin, dosetaksel, vinorelbin, paklitaksel) kullanılan 50 hastadan His113/His113 mutant genotipine sahip olanların sağkalım sürelerinde ciddi bir düşüş saptanmıştır (Şekil 3.9, Yabanıl:19ay, Heterozigot:18ay, Mutant:10ay, $P=0,004$). Aynı hasta grubunda homozigot mutant genotipe sahip bireylerde ölüm oranı yabanıl genotipe sahip bireylere kıyasla yüksek bulunmuştur (Çizelge 3.13, HR:6,45; $P=0,012$). Uygulanan ilaç rejimine göre değerlendirilerek yapılan incelemede ekzon-4 polimorfizmi ile yaşam süreleri ve ölüm riski arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Her iki ekzon polimorfizmlerinin sebep oldukları enzim stabilitesi değişiklikleri nedeniyle oluşan aktivite farklılıkları, geçmişte araştırmacıları bu polimorfizmler sonucu oluşan aktivite değişiklikleri ile akciğer kanseri riski arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaya yönlendirmiştir. Bazı çalışmalarda aktivite farklılıkları üç grupta ele alınmış (yüksek, orta ve düşük aktivite), bazı çalışmalarda ise dört grup (yüksek, orta, düşük ve çok düşük) şeklinde değerlendirilmiştir (Smith ve Harrison 1997, Benhamou ve ark., 1998). Hangi sınıflandırmayı tercih ettiklerinden bağımsız olarak bu çalışmalar, düşük mEH enzim aktivitesini düşük akciğer kanseri riski ile yüksek mEH enzim aktivitesini ise yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkilendirmişlerdir (Park ve ark., 2005; Li ve ark., 2011; Kiyohara ve ark., 2006). Bu çalışmada hastalar; Benhamou ve ark. (1998)'nın yönteminden faydalananarak;

beklenen enzim aktivitelere göre üç gruba (yüksek, orta ve düşük aktivite) ayrılmıştır. Yapılan incelemelerin sonunda polimorfizmler sonucu beklenen enzim aktiviteleri ile kemoterapiye alınan yanıtların, hastaların sağkalım sürelerinin ve ölüm risklerinin ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Yüksek enzim aktivitesini, yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkilendirmiş geçmiş çalışmalarda; hastaların önemli bir kısmı sigara içicisi olduğundan ve sigara içindeki önemli bileşen olan benzo(a)piren gibi PAH'lar, reaktif metabolitlerine mEH tarafından dönüştürüldüğünden, bu ilişki üzerine sıklıkla değinilmiştir. Bu çalışmada beklenen enzim aktivitesi seviyesinin; hastaların yaşam süreleri ve sağkalım durumları açısından, geçmiş çalışmalara paralel veya ters düşecek sonuçlar ortaya çıkarmadığı gözlenmiştir. Ancak sigara kullanımının mEH aktivitesini kuvvetli şekilde indüklediğinden (Petruzzelli ve ark., 1988) hareketle, daha düşük mEH aktivitesinin daha düşük benzo(a)prendiolepoksit oluşumuna ve daha az DNA ve albumin katım ürününe neden olacağını gösteren çalışmalar vardır (Pastorelli ve ark., 1998). Bu nedenle mEH genetik polimorfizmlerinin yaşam süreleri ve sağkalıma olası etkileri; hastaları sigara kullanma durumlarına göre gruplayarak değerlendirilmiştir ve aralarında bir ilişki saptanmamıştır. Hastalar sigara kullanma durumlarına göre gruplandırılıp beklenen mEH enzim aktivitesinin hastaların sağkalımı ile ilişkisi incelendiğinde: hiç sigara kullanmamış ve geçmişte kullanıp şimdi kullanmayan hastalardan; orta seviyede beklenen enzim aktivitesine sahip olanlarının, düşük seviyede beklenen enzim aktivitesine sahip olanlara göre daha yüksek ölüm riskine sahip oldukları saptanırken (Çizelge 3.29; HR:2,92; P=0,022), sigara kullanan hastalarda benzer bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Sigara içme durumuna göre mEH genetik polimorfizminin veya beklenen enzim aktivitesinin akciğer kanseri hastalarının yaşam süreleri ve sağkalım durumları üzerine etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Üstelik mEH genetik polimorfizmi ve aktivitesi ile sigara kullanımı göz önünde bulundurularak akciğer kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen vaka-kontrol çalışmalarında da sonuçlar

birbirleri ile çelişkilidir. Sigara içen 150 akciğer kanseri hastada yapılan bir Fransız çalışmasında yüksek mEH enzim aktivitesi, yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilirken (Benhamou ve ark., 1998); Los Angeles'ta beyaz ırktan %96'sı sigara kullanan bireylerde yapılan (London ve ark., 2000) ve İngiltere'de 50 sigara kullancısında yapılan bir diğer çalışmada (Smith ve Harrison, 1997) mEH genetik polimorfizmi ile akciğer kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. London ve ark. (2000)'nın %95'i sigara kullanan 155 Afrikalı Amerikalıda gerçekleştirdikleri çalışmada çok düşük enzim aktivitesine sahip olması beklenen hasta grubunda akciğer kanseri riskinin düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Oldukça yüksek katılımcı sayısı (974, %95'i beyaz ırk) ile gerçekleştirilen bir vaka kontrol çalışmasında genel popülasyonda akciğer kanseri riski ile mEH genetik polimorfizmleri sonucunda değişiklik göstermesi beklenen enzim aktiviteleri arasında bir ilişki görülmemiştir (Zhou ve ark., 2001). Aynı çalışmada hastalar histolojik alt tiplerine göre gruplandıklarında, mEH genotipleri ile sigara içimi arasındaki ilişki skuamöz hücreli karsinoma için anlamlı iken, adenokarsinoma için bir ilişkiden söz edilemeyeceği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmada aynı zamanda: mEH genotipleri sonucu çok düşük enzim aktivitesine sahip olması beklenen hastalarda, sigara içmeyenler ve az sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin yüksek, çok sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda ileri evre akciğer kanseri hastalar incelendiğinden sadece üçüncü ve dördüncü evre hastalarda mEH genetik polimorfizmlerinin olası sonuçları araştırılmıştır. Hastaların, evrelere göre değişiklik gösterebilmesi mümkün olabilen; yaşam süreleri, sağkalım ve kemoterapiye yanıt verme gibi durumları bu nedenle çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Hastaların tümör evrelerine göre gruplandırıldıkları bir çalışmada; çok düşük enzim aktivitesine sahip hasta sayısının üçüncü ve dördüncü evre tümöre sahip hastalarda, birinci ve ikinci evre tümöre sahip hastalara göre çok daha az olduğu gözlenmiştir (Erkisi ve ark., 2010). Buna benzer bir şekilde çalışılan popülasyondaki kadın sayısının azlığı nedeniyle araştırılan değişkenlerin kadınlar ve erkekler arasında gösterebilecekleri farklılıklar çalışmaya konu edilmemişlerdir.

Beklenen enzim aktivitesi ile hastaların yaşam süreleri ve ölüm riskleri bir kez de hastalar kemoterapi rejimlerine göre gruplandırılarak incelendiğinde; kemoterapi rejiminde etoposid olmayan hastalardan orta seviyede enzim aktivitesine sahip olması beklenenlerde sağkalım sürelerinin gözle görünür şekilde (Çizelge 3.17; orta:23ay, düşük:15ay, yüksek:17ay $P=0,088$) yüksek olduğu saptanmıştır. Buna paralel olarak kemoterapi protokolünde etoposid bulunan hastalardan orta enzim aktivitesine sahip olması beklenenlerde ölüm riskinin, düşük enzim aktivitesine sahip olması beklenen hastalarinkinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.20; HR:3,09 $P=0,016$). Hastaların mEH enzim aktivitesi seviyelerinin farklı ilaç rejimlerinde karşılaştırıldıkları geçmiş çalışmalardan, Fritz ve ark. (2001)'nın çalışmaları; mEH ile ilgili olmakla birlikte, sadece ekspresyon incelemeleri, çalıştıkları grubun meme kanserli hastalar olması, farklılığın incelendiği ilacın tamoksifen olması ve mekanizmanın biyotransformasyondan çok reseptör ilişkisi oluşu nedeniyle bu çalışmada olandan önemli farklılıklar içermektedir. Ancak ulaştıkları sonuç enzim aktivitesinde olabilecek farklılıklar varlığında ilaç rejiminin yaşam sürelerine ve sağkalım oranlarına etki edebileceğini göstermesi bakımından önemlidir. Fritz ve ark. (2001) çalışmalarında: meme kanseri hastalarda yüksek mEH ekspresyon seviyelerinin düşük yanıtı sebep olarak yaşam sürelerini kısalttığı; bu sonucun sadece tamoksifenle tedavi gören hastalarda tekrarlanabildiği, diğer tedavi seçeneklerinin kullanıldığı hastaların incelendiği alt grup çalışmalarında bu ilişkinin gözlenmediği sonucuna varmışlardır.

Uygulanan ilaç rejimine göre mEH genetik polimorfizminin ve/veya ekspresyon seviyelerinin; tedaviye yanıtı ve yaşam sürelerine etkili olabileceğini gösteren bir diğer çalışmada Lin ve ark. (2006) hastaları mEH gen ekspresyonu seviyelerine göre sınıflandırdıklarında, yüksek ekspresyon seviyesine sahip hastalarda istatistiksel anlamlılık marjinal sınırlarda kalırken, yaşam sürelerinde gözle görünür şekilde düşüş saptamışlar. Bu değerlendirme platin ve doksurubisin tedavisi gören hastalarda tekrarlandığında yüksek ekspresyon seviyesinin hastaların yaşam sürelerindeki düşüş ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Hem küçük hücre dışı akciğer kanserinde doksurubisin için ulaşılan sonuçlar, hem

meme kanserinde tamoksifen için ortaya çıkan sonuçlar ve bu çalışmada etoposid için elde edilen veriler birbirlerini; mEH genetik polimorfizminin, aktivitesinin ve/veya ekspresyonunun sonucu ortaya çıkan yaşam süresi değişikliklerinin ve iyileşme oranlarındaki farklılıkların, değişik ilaç rejimlerinin bu ilişkilere etkisinin bir sonucu olabileceği yönünde desteklemektedirler.

mEH genetik polimorfizmleri ve enzim aktivitelerinin akciğer kanseri riskine etkisini araştıran çalışmalarda ulaşılan farklı sonuçlar değerlendirilirken mEH enziminin hem prokarsinojenleri aktive eden hem de birçok kimyasalın detoksifikasyonundan sorumlu, ikili role sahip bir enzim olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte mEH enziminin üstleneceği rolün aktivasyon mu yoksa inaktivasyon mu olacağı substrata göre farklılık göstermektedir. Kişinin sadece sigara dumanındakilere değil hangi çevresel substrata ne sıklıkla ve ne miktarda maruz kaldığı gerçeği; mEH enziminin rolünü, dolayısıyla da yavaş veya hızlı çalışmasının yanında indüklenip indüklenmemesinin sonuçlarını da değiştirecektir. Bazı çalışmalarda gen ekspresyonu üzerinden hareketle, bu çalışmada da olduğu gibi çoğunluğunda ise in-vitro genetik polimorfizm verisi üzerinden aktivite sınıflandırması yapılmaktadır. Oysa mEH genetik farklılıkları sonucu kodlanan yapısal değişiklikler, enzimin özgün aktivitesine in-vivo olarak çok az etki ediyor olabilir. mEH enzim aktivitesi beyaz ırkta 50 kata kadar değişiklik gösterebilmektedir (Omiecinski ve ark., 1993). Bunun yanı sıra CYP1A1, CYP1B1, CYP2E1 ve glutatyon S-transferazlar gibi birçok farklı detoksifikasyon enzimi de mEH aktivitesi ile etkileşebilmektedir. Yapılan çalışmalara dahil olan katılımcıların etnik kökenlerinin farklılığı ve çeşitliliği, uygulanan yöntemlerin farklılığı ve çalışılan vaka sayısının miktarı gibi değişkenler sonuçlara etki etmekte ve çalışmaları birbirleri ile kıyaslamayı zorlaştırmaktadır. Akciğer kanseri hasta gruplarında öngörülebileceği üzere sigara kullanıcısı katılımcı oranı yüksek olmaktadır. Bu da düşük sayıları sebebiyle sigara kullanmayan katılımcıların akciğer kanseri etiyolojilerinde bulunması yüksek ihtimal çalışma koşulları, beslenme alışkanlıkları vb farklı çevresel etmenlerin yeterince değerlendirilememesine neden olmaktadır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Platin bazlı kemoterapi gören, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri 136 kişiden oluşan hasta grubunda gerçekleştirilen; mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin, kullanılan ilaçlara alınan yanıt ve hastaların sağkalım süreleri üzerine olası etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada; hastaların geneli ile araştırılan hususların arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır.

İlaç protokolünde etoposid bulunmayan (platinlerle kombine olarak: gemsitabin, dosetaksel, vinorelbin veya paklitaksel kullanılan) hastalardan ekzon-3 His113/His113 mutant genotipine sahip olanlarının yaşam sürelerinde düşüş ve yabanıl Tyr113/Tyr113 genotipine kıyasla ölüm oranlarında yükselme olduğu tespit edilmiştir.

Hiç sigara kullanmamış ve geçmişte kullanıp bırakmış olan hastalardan, her iki ekzon polimorfizmleri göz önünde bulundurulduğunda; orta seviyede enzim aktivitesine sahip olması beklenenlerin ölüm oranlarının, düşük enzim aktivitesine sahip olması beklenenlere göre oldukça yüksek olduğu sonucuna varılmıştır.

Tedavi protokolünde etoposid bulunan hastalardan; her iki ekzon polimorfizmleri sonucu orta düzeyde enzim aktivitesi beklenen hastalarda ölüm riski, düşük düzeyde enzim aktivitesi beklenen hastalara kıyasla daha yüksek olarak belirlenmiştir.

Çalışmada da söz konusu edilen; cinsiyet, sigara içme durumu ve etnik köken gibi muhtemel etkili olabilecek faktörlerin daha anlamlı incelenebilmesi ve her iki

ekzon polimorfizmi için de daha yüksek heterozigot ve homozigot mutant genotipe sahip katılımcı sayısına ulaşabilmek için, daha geniş örnek hacmine sahip ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sadece sigara dumanı değil; sonucu etkileme ihtimali olan, beslenme şekli, etnik köken, çalışma koşulları, yaşam alanındaki çevresel kirlilik ve diğer yaşamsal alışkanlıklar gibi hem hastalık riskini etkileyebilecek hem de enzim sentezini ve/veya aktivitesini etkileyebilecek etkenlerin de kontrol altına alındığı ileri çalışmalar da aydınlatıcı olabilecektir. Hastalığa yakalanma riski, yaşam süreleri, tedaviye yanıt ve sağkalımların mikrozomal epoksit hidrolaz genetik polimorfizmlerinden ne derece etkilendiklerinin saptanmasında, sağlıklı populasyonda gerçekleştirilecek paralel bir çalışmanın yararlı olabileceği düşünülmektedir. Elde edilen sonuçların benzer substrat yelpazesinde etkili olan, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında tedaviye yanıtı ve yaşam sürelerini etkileyebilme ihtimalleri üzerinde dikkatle durulan; CYP450 enzim ailesi, GST'lar, Ras gen ailesi ve p53 mutasyonları ile birlikte değerlendirilecekleri ileri çalışmalar konuya daha geniş bir pencereden bakabilmek adına yararlı olabileceklerdir.

ÖZET

Akciğer Kanserinde Metabolik (mEH) Polimorfizmin İlaç Rezistansındaki Rolü

Kanser, dünya çapında kalp hastalıklarının ardından, ikinci önde gelen ölüm nedenidir ve 2018'de 9,6 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Akciğer kanseri dünya çapında en sık görülen kanser türü olmasının yanında, kanserden kaynaklanan ölümlerin de en yaygın nedenidir. Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en çok ölüme neden olan kanser türüdür. En ciddi halk sağlığı sorunlarından biri olan akciğer kanserinin en önemli nedeni sigara kullanımıdır. Akciğer kanserinden ölümlerin yaklaşık %90'ının sigara kullanımı ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir.

Mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi (mEH), hem benzo(a)piren gibi epoksitlerin transdihidrodiollere hidrolizlenerek reaktif ara ürünler oluşmasına yol açan hem de aren, alken ve alifatik epoksitlerin hidrolizi sonucu oluşan reaktif ürünlerin detoksifikasyonunda görev alan biyoaktivasyon ve detoksifikasyon olmak üzere ikili role sahip bir enzimdir.

İnsan mikrozomal epoksit hidrolaz geninde (*EPHX1*) enzim aktivitesini etkileyebilecek iki polimorfizm mevcuttur. Ekzon-3 Tyr113His polimorfizmi (rs1051740), enzim aktivitesinde %50'lik bir azalmaya neden olurken; ekzon-4 His139Arg polimorfizmi (rs2234922), enzim aktivitesinde %25'lik artışa yol açmaktadır. Bu çalışmada, mikrozomal epoksit hidrolaz enzimi ekzon-3 (Tyr113His) ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaların, platin bazlı tedaviye verdikleri yanıt ve sağkalım süreleri üzerine etkileri olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Ortalama yaşları 56±9 (ortalama±SH, aralık 34-75) olan, platin bazlı kemoterapi tedavisi gören, üçüncü veya dördüncü evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı konulmuş 136 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ekzon-3 (Tyr113His) polimorfizmi ve ekzon-4 (His139Arg) polimorfizmlerinin tayininde real-time PCR yöntemi kullanılmıştır.

Hastalardan ilaç protokolünde etoposid bulunmayanlardan (platinlerle kombine olarak: gemsitabin, dosetaksel, vinorelbin veya paklitaksel kullanılan); ekzon-3 His113/His113 mutant genotipine sahip olanlarının yaşam sürelerinde düşüş (Yabanıl:19ay, Heterozigot:18ay, Mutant:10ay, P=0,004) ve yabanıl Tyr113/Tyr113 genotipine kıyasla ölüm oranlarında yükselme (HR:6,45; P=0,012) olduğu tespit edilmiştir.

Hiç sigara kullanmamış ve geçmişte kullanıp bırakmış olan hastalardan; her iki ekzon polimorfizmleri göz önünde bulundurulduğunda, orta seviyede enzim aktivitesine sahip olması beklenenlerin ölüm oranlarının, düşük enzim aktivitesine sahip olması beklenenlere göre oldukça yüksek (HR:2,92; P=0,022) olduğu sonucuna varılmıştır.

Tedavi protokolünde etoposid bulunan hastalardan; her iki ekzon polimorfizmleri sonucu orta düzeyde enzim aktivitesi beklenen hastalarda ölüm riski, düşük düzeyde enzim aktivitesi beklenen hastalara kıyasla daha yüksek (HR:3,09 P=0,016) olarak belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, İlaç direnci, Metabolik polimorfizm, Mikrozomal epoksit hidrolaz, Sağkalım.

SUMMARY

The Role of Metabolic (mEH) Polymorphism in Drug Resistance in Lung Cancer

Cancer is the second leading cause of death, after heart disease worldwide and is estimated to be the reason for 9,6 million deaths in 2018. Lung cancer is the most common type of cancer worldwide, as well as the most major cause of cancer deaths. Lung cancer is a cancer type, which is the leading cause of cancer deaths in Turkey as all over the world. Smoking is the most important cause of lung cancer, one of the most severe public health issues. It's estimated that, smoking is responsible for approximately %90 of lung cancer deaths.

Microsomal epoxide hydrolase enzyme (mEH), which plays a dual role as bioactivation and detoxification; both causes the hydrolysis of epoxides such as benzo(a)pyrene to transdihydrodiols to form highly reactive intermediates and both catabolize the reactive products formed by hydrolysis of arene, alkene and aliphatic epoxides.

Human microsomal epoxide hydrolase gene (*EPHX1*) can have two polymorphisms that can alter the enzyme activity. While exon-3 Tyr113His polymorphism (rs1051740) causes a 50% decrease in enzyme activity; the exon-4 His139Arg polymorphism (rs2234922) leads to a 25% increase in enzyme activity. This study aimed to investigate whether mEH exon-3 (Tyr113His) and exon-4 (His139Arg) polymorphisms affect the response to platinum-based chemotherapy and survival rates of advanced non-small cell lung cancer patients.

The 136 patient with the mean age of 56 ± 9 (mean $\pm$ SD; range: 34-75) who had a histological diagnosis of primary non-small cell lung carcinoma (NSCLC) with stages III or IV, and who were treated with platinum-based chemotherapy were enrolled in this study. Exon-3 (Tyr113His) polymorphism and exon-4 (His139Arg) polymorphism are determined by real-time PCR method.

Of the patients who don't have etoposide in their treatment (Gemcitabine, docetaxel, vinorelbine or paclitaxel is used combined with platinum); those have exon-3 His113/His113 mutant genotype, have an increase in mortality rates (HR:6,45; $P=0,012$) and a decrease in survival times (Wild Type: 19 months, Heterozygous: 18 months, Mutant: 10 months), compared to those who have wild-type Tyr113/Tyr113 genotype.

Of the patients who are never smokers or former smokers; those expected to have moderate enzyme activity according to both two exon polymorphisms have higher death rates (HR:2,92; $P=0,022$) than those expected to have lower enzyme activity.

Of the patients with etoposide in their treatment protocol; Patients with moderate enzyme activity expected due to both exon polymorphisms have a higher death rate (HR:3,09; $P=0,016$) compared to patients with low enzyme activity expected.

Keywords: Drug resistance, Lung cancer, Metabolic polymorphism, Microsomal epoxide hydrolase, Survival.

KAYNAKLAR

- ADA AO, SUZEN HS, ISCAN M (2007). Polymorphisms of microsomal epoxide Hydrolase and glutathione s-transferase P1 in a male turkish population. *Int. J. Toxicology*. **26**: 1-6.
- ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, HAREWOOD R, MATZ M, NIKŠIĆ M, BONAVENTURE A, VALKOV M, JOHNSON CJ, ESTÈVE J, OGUNBIYI OJ, AZEVEDO E SILVA G, CHEN WQ, ESER S, ENGHOLM G, STILLER CA, MONNEREAU A, WOODS RR, VISSER O, LIM GH, AITKEN J, WEIR HK, COLEMAN MP, CONCORD WORKING GROUP (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018 Mar 17; **391**(10125):1023-1075.
- AMERİKAN KANSER DERNEĞİ. Erişim Adresi: [<http://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>]. Erişim Tarihi: 05/02/2019.
- BAILEY-WILSON JE, AMOS CI, PINNEY SM, PETERSEN GM, DE ANDRADE M, WIEST JS, FAIN P, SCHWARTZ AG, YOU M, FRANKLIN W, KLEIN C, GAZDAR A, ROTHSCHILD H, MANDAL D, COONS T, SLUSSER J, LEE J, GABA C, KUPERT E, PEREZ A, ZHOU X, ZENG D, LIU Q, ZHANG Q, SEMINARA D, MINNA J, ANDERSON MW (2004). A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet*. **75**(3):460-474.
- BAKOGLU N (2020). Kanserın Histopatolojisi. BOZGEYİK E, *Kanserın Moleküler Biyolojisi ve İmmünolojisi*.
- BENHAMOU S, REINIKAINEN M, BOUCHARDY C, DAYER P, HIRVONEN A (1998). Association between lung cancer and microsomal epoxide hydrolase genotypes. *Cancer Res*. **58**: 5291–5293.
- BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL RL, TORRE LA, JEMAL A (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **2018**; **0**:1–31.
- DOCKERY DW, POPE CA 3RD, XU X, SPENGLER JD, WARE JH, FAY ME, FERRIS BG JR, SPEIZER FE (1993). An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. **329**(24): 1753-1759.
- DÜNYA KANSER RAPORU (2008). Erişim Adresi: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789283204237_tur_p1-104.pdf]. Erişim Tarihi: 06/02/2019

- DÜNYA KANSER RAPORU (2014). Erişim Adresi: [https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5839/bc44643f904185d5c8eddb933480b5bc18b21dba.pdf]. Erişim Tarihi: 06/02/2019
- DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ. [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1]. Erişim Tarihi: 05/02/2019.
- ERKİSİ Z, YAYLIM-ERALTAN İ, TURNA A, GORMUS U, CAMLICA H, İSBİR T (2010). Polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene: role in lung cancer susceptibility and prognosis. *Tumori*. **96**: 756-763.
- FATHY M, HAMED M, YOUSSEF O, FAWZY N, ASHOUR W (2014). Association Between Environmental Tobacco Smoke Exposure and Lung Cancer Susceptibility: Modification by Antioxidant Enzyme Genetic Polymorphisms. *Mol Diagn Ther*. **18**: 55–62.
- FINGERHUT M, NELSON DI, DRISCOLL T, CONCHA-BARRIENTOS M, STEENLAND K, PUNNETT L, PRÜSS-USTÜN A, LEIGH J, CORVALAN C, EIJKEMANS G, TAKALA J (2006). The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav*. **97**(2):313-321.
- FRITZ P, MURDTER TE, EICHELBAUM M, SIEGLE I, WEISSERT M, ZANGER UM (2001). Microsomal epoxide hydrolase expression as a predictor of tamoxifen response in primary breast cancer: a retrospective exploratory study with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. **19**: 3-9.
- GLOBOCAN (2018). Erişim Adresi: [https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf]. Erişim Tarihi: 05/02/2019
- GLYNN T, SEFFRIN JR, BRAWLEY OW(2010). The globalization of tobacco use: 21 challenges for the 21st century. *CA Cancer J Clin*, **60**: 50–61.
- GSUR A, ZIDEK T, SCHNATTINGER K, FEIK E, HAIDINGERG, HOLLAUS P, MOHN-STAUDNER A, ARMBRUSTER C, MADERSBACHER S, SCHATZL G, TRIEB K, VUTUC C, MICKSCHE M (2003). Association of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk. *British Journal of Cancer*. **89**: 702–706.
- HARRIS JE, THUN MJ, MONDUL AM, CALLE EE (2004). Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. **328**(7431):72.
- HASSETT C, OMIECINSKI CJ, AICHER L, SIDHU JS (1994). Human mEH: genetic polymorphism and functional expression in vitro of aminoacid variants. *Human Molecular Genetic*. **3**: 421–428.
- HIRVONEN A (1999). Polymorphisms of xenobiotics-metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Environmental Health Perspectives*. **107**: 37-47.

- HOWLADER N, NOONE AM, KRAPCHO M, NEYMAN N, AMINOU R, WALDRON W, ALTEKRUSE SF, KOSARY CL, RUHL J, TATALOVICH Z, CHO H, MARIOTTO A, EISNER MP, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (2012). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD. polymorphisms of MPO, GSTT1, GSTM1, GSTP1, *EPHX1* and NQO1 as risk factors of early-onset lung cancer. *Int J Cancer*. **127(7)**:1547-1561.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer (2004). (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 83).
- JANERICH DT, THOMPSON WD, VARELA LR, GREENWALD P, CHOROST S, TUCCI C, ZAMAN MB, MELAMED MR, KIELY M, MCKNEALLY MF (1990). Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med*. **323(10)**: 632–636.
- JEMAL A, WARD E, HAO Y, THUN M (2005). Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA*. **294(10)**: 1255-1259.
- JHA P (2009). Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer*. **9**:655-664.
- KIYOHARA C, YOSHIMASU K, TAKAYAMA K, NAKANISHI Y (2006). *EPHX1* polymorphisms and the risk of lung cancer: a HuGE review. *Epidemiology*. **17(1)**: 89-99
- KLAUNIG JE (2017). Kimyasal Karsinogenez. KLAASSEN CD, WATKINS III JB *Casarett & Doull's Toksikoloji'nin Temelleri* 3. Baskı.
- KLUG WS, CUMMINGS MR, SPENCER CA (2011). *Genetik Kavramlar* 8. Baskı.
- LAASANEN J, RAMPPANEN EL, HILTUNEN M, HELISALMI S, MANNERMAA A, PUNNONEN K, HEINONEN S (2002). Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene are jointly associated with pre – eclampsia. *European Journal of Human Genetics*. **10**: 569–573.
- LI X, HU Z, QU X, ZHU J, LI L, RING BZ, SU L (2011). Putative *EPHX1* Enzyme Activity Is Related with Risk of Lung and Upper Aerodigestive Tract Cancers: A Comprehensive Meta-Analysis. *PLoS ONE* **6(3)**: e14749.
- LIN TS, HUANG HH, FAN YH, CHIOU SH, CHOW KC (2007). Genetic polymorphism and gene expression of microsomal epoxide hydrolase in non-small cell lung cancer. *Oncology Reports*. **17**: 565-572.

- LISSOWSKA J, BARDIN-MIKOLAJCZAK A, FLETCHER T, ZARIDZE D, SZESZENIA-DABROWSKA N, RUDNAI P, FABIANOVA E, CASSIDY A, MATES D, HOLCATOVA I, VITOVA V, JANOUT V, MANNETJE A, BRENNAN P, BOFFETTA P (2005). Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol.* **162(4)**: 326-333.
- LIU H, LI HY, CHEN HJ, HUANG YJ, ZHANG S, WANG J (2013). *EPHX1* A139G polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol.* **34(1)**:155-63.
- LOEB LA, ERNSTER VL, WARNER KE, ABBOTTS J, LASZLO J (1984). Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res.* **44(12 Pt 1)**: 5940-5958.
- LONDON SJ, SMART J, DALY AK (2000). Lung cancer risk in relation to genetic polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County. *Lung Cancer.* **28**: 147–155.
- LORTET-TIEULENT J, RENTERIA E, SHARP L, WEIDERPASS E, COMBER H, BAAS P, BRAY F, COEBERGH JW, SOERJOMATARAM I (2015). Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *Eur J Cancer.* **Jun;51(9)**:1144-1163.
- LOWITZ BB ve CASCIATO DA (2012). Prensipler, Tanımlamalar ve İstatistik. CASCIATO DA. *Klinik Onkoloji El Kitabı*. 6. Baskı.
- LUO RX, WU B, YI YN, HUANG ZW, LIN RT (1996). Indoor burning coal air pollution and lung cancer--a case-control study in Fuzhou, China. *Lung Cancer.* **14(1)**: 113-119.
- MATAKIDOU A, EISEN T, HOULSTON RS (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer.* **93(7)**:825–833.
- MATTSON ME, POLLACK ES, CULLEN JW (1987). What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* **77(4)**: 425–431.
- MILLER SA, DYKES DD, POLESKY HF (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Res.* **16**:1215.
- MIYATA M, KUDO G, LEE YH, YANG TJ, GELBOIN HV, FERNANDEZ-SALGUERO P, KIMURA S, AND GONZALEZ FJ (1998). Targeted disruption of the microsomal epoxide hydrolase gene. *J. Biol. Chem.* **274**: 23963-23968.
- MOORTHY B, CHU C, CARLIN DJ (2015). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: From metabolism to Lung Cancer. *Toxicological Sciences*, **145(1)**: 5–15.
- OESCH F (1974). Purification and specificity of a human microsomal epoxide hydratase. *Biochem J.* **139**:77–88.

- OMIECINSKI CJ, AICHER L, HOLUBKOV R, CHECKOWAY H (1993). Human peripheral lymphocytes as indicators of microsomal epoxide hydrolase activity in liver and lung. *Pharmacogenetics*.**3**: 150–158.
- PARK JY, CHEN L, ELAHI A, LAZARUS P, TOCKMAN MS (2005). Genetic analysis of microsomal epoxide hydrolase gene and its association with lung cancer risk. *Eur. J. Cancer Prev.***14(3)**: 223–230.
- PARKIN DM, BRAY F, DEVESSA SS (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*.**37(8)**: 4-66.
- PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, JEMAL A (2014). Cancer in Africa 2012. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.***23**:953-966.
- PARSONNET J, HANSEN S, RODRIGUEZ L, GELB AB, WARNKE RA, JELLUM E, ORENTREICH N, VOGELMAN JH, FRIEDMAN GD(1994). Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*, **330**:1267–1271.
- PASTORELLI R, GUANCI M, CERRI A, NEGRI E, LA VECCHIA C, FUMAGALLI F, MEZZETTI M, CAPPELLI R, PANIGALLIT, FANELLI R, AIROLDI L (1998). Impact of inherited polymorphisms in glutathione S-transferase M1, microsomal epoxide hydrolase, cytochrome P450 enzymes on DNA, and blood protein adducts of benzo(a)pyrene-diolepoxide. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* **7**: 703–709.
- PERSSON I, JOHANSSON I, LOU YC, YUE QY, DUAN LS, BERTILSSON L, INGELMAN-SUNDBERG M. (1999). Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes among Chinese lung cancer patients. *Int. J. Cancer*.**81**: 325–329.
- PETRUZZELLI S, CAMUS AM, CAROZZI L, GHELARDUCCI L, RINDI M, MENCONI G, ANGELETTI CA, AHOTUPA M, HIETANEN E, AITIO A, SARACCI R, BARTSCH H, GIUNTINI C (1988). Long-lasting effects of tobacco smoking on pulmonary drug-metabolizing enzymes: a case control study on lung cancer patients. *Cancer Res.* **48**: 4695-4700.
- POPE CA 3RD, BURNETT RT, THUN MJ, CALLE EE, KREWSKI D, ITO K, THURSTON GD (2002). Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. **287(9)**:1132-1141.
- SALAMA SA, SIERRA-TORRES CH, OH HY, HAMADA FA, AU WW (1999) A multiplex-PCR/RFLP procedure for simultaneous CYP2E1, mEH, and GSTM1 genotyping. *Cancer Lett.***143**: 51–56.
- SALAMA SA, SIERRA-TORRES CH, OH HY, HAMADA FA, AU WW (2001). Variant metabolizing gene alleles determine the genotoxicity of benzo[a]pyrene. *Environ Mol Mutagen.* **37**: 17-26.

- SHEPHERD FA, CROWLEY J, VAN HOUTTE P, POSTMUS PE, CARNEY D, CHANSKY K, SHAIKH Z, GOLDSTRAW P (2007). International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*.**Dec;2(12)**:1067-77.
- SHOU M, GONZALEZ FJ, GELBOIN HV (1996). Stereoselective epoxidation and hydration at the K-region of polycyclic aromatic hydrocarbons by cDNAexpressed cytochromes P450 1A1, 1A2, and epoxide hydrolase. *Biochemistry*. **35**: 15807-15813.
- SMITH CA, HARRISON DJ(1997). Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to epphysema. *Lancet*.**350**:630-633.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı (2017). Erişim Adresi: [https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/31096,turkcesiydijiv1pdf.pdf?0]. Erişim Tarihi: 05/02/2019
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanseri İstatistikleri. (2015) Erişim Adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Trkiye_Kanser_statistikleri_2015.pdf]. Erişim Tarihi: 05/02/2019
- TAKEYABU K, YAMAGUCHI E, SUZUKI I, NISHIMURA M, HIZAWA N, KAMAKAMI Y (2000). Gene polymorphism for mEH and susceptibility to emphysema in a Japanese population. *European Respiratory Journal*. **15**: 891–894.
- TAN X, WANG YY, CHEN XY, XIAN L, GUO JJ, LIANG GB, CHEN MW (2014). Quantitative assessment of the effects of the *EPHX1* Tyr113His polymorphism on lung and breast cancer. *Genetics and Molecular Research*. **13(3)**: 7437-7446.
- TELKOPARAN P, TAZEBAY UH (2011). Ras Protein Ailesi: Hücresel İşlevi, Moleküler Kontrolü, Onkogenezdaki Rolü. *Türk Biyokimya Dergisi*, **36(4)**: 367-373.
- TILAK AR, KUMAR S, JAIN M, PANT MC, DAS BC, GULERIA R, MITTAL B, MATHUR N, KUMAR A (2011). Association of functionally important polymorphism of microsomal epoxide hydrolase gene (*EPHX1*) with lung cancer susceptibility. *Cancer Invest*. **29**: 411-418.
- TIMOFEEVA M, KROPP S, SAUTER W, BECKMANN L, ROSENBERGER A, ILLIG T, JÄGER B, MITTELSTRASS K, DIENEMANN H; LUCY-CONSORTIUM, BARTSCH H, BICKEBÖLLER H, CHANG-CLAUDE J, RISCH A, WICHMANN HE (2010). Genetic
- TO-FIGUERAS J, GENE M, GOMEZ-CATALAN J, PIQUE E, BORREGO N, CORBELLA J (2001). Lung cancer susceptibility in relation to combined polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase and glutathione-s-transferase P1. *Cancer Lett*.**173**: 155-162.

- TRANAH GJ, CHAN AT, GIOVANNUCCI E, MA J, FUCHS C, HUNTER DJ(2005). Epoxidehydrolase and CYP2C9 polymorphisms, cigarettesmoking, and risk of colorectalcarcinoma in theNurses' HealthStudy and thePhysicians' HealthStudy. *Molecular Carcinogenesis*.**44**: 21-30.
- TRAVIS WD, BRAMBILLA E, NICHOLSON AG, YATABE Y, AUSTIN JHM, BEASLEY MB, CHIRIEAC LR, DACIC S, DUHIG E, FLIEDER DB, GEISINGER K, HIRSCH FR, ISHIKAWA Y, KERR KM, NOGUCHI M, PELOSI G, POWELL CA, TSAO MS, WISTUBA I (2015). WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. **10(9)**: 1243-1260.
- TUNA H (2003). Çevre ve Kanser. *Güncel Klinik Onkoloji*. 133-134.
- TÜİK Ölüm Nedeni İstatistikleri (2018). [<https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>].
- TÜRK TORAKS DERNEĞİ (2002). Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration*. **69**:207-10.
- VOHO A, METSOLA K, ANTTILA S, IMPIVAARA O, JÄRVISALO J, VAINIO H, HUSGAFVEL-PURSIANEN K, HIRVONEN A (2006). *EPHX1* gene polymorphisms and individual susceptibility to lung cancer. *Cancer letters*.**237**: 102-108.
- WANG S, ZHU J, ZHANG R, WANG S, GU Z (2013). Association between microsomal epoxide hydrolase 1 T113C polymorphism and susceptibility to lung cancer. *Tumor Biol*. **34**: 1045–1052.
- WATABE T, KANEHIRA S (1970). Solubilization of epoxide hydrolase from liver microsomes. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*.**18**:1295–1296.
- WHO (2011). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: Warning about the Dangers of Tobacco. Geneva: WHO. [https://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/]
- WHO (2013). WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2013: Enforcing Bans on Tobacco Advertising, Promotion and Sponsorship. Geneva: WHO. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85380/1/9789241505871_eng.pdf.]
- WU X, GWYN K, AMOS CI, MAKAN N, HONG WK, SPITZ MR (2001). The association of microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and lung cancer risk in African-Americans and Mexican-Americans. *Carcinogenesis*. **22**: 6923-6928.

YILDIZ MG, ARAS S, DUMAN DC (2009). Telomerlerin yaşlanma ve kanserle ilişkisi. *Türk Hijyen Deney Biyo Der.* **66(4)**: 187-195.

YILDIZ K (2017). Akciğer Kanserinin sınıflamasında Patolojide Yenilikler. *Toraks Cerrahisi Bülteni*.**10**: 31-39

YIN L, PU Y, LIU TY, TUNG YH, CHEN KW, LIN P (2001). Genetic polymorphisms of NAD(P)H quinone oxidoreductase, CYP1A1 and microsomal epoxide hydrolase and lung cancer risk in Nanjing, China. *Lung Cancer*. **33(2-3)**: 133-141.

ZHANG P, ZHANG Y, YANG H, LI W, CHEN X, LONG F (2015) Association between *EPHX1* rs1051740 and lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. **8(10)**:17941-17949.

ZHOU W, THURSTON SW, LIU G, XU L, MILLER DP, WAIN JC, LYNCH TJ, SU L, CHRISTIANI DC (2001). The interaction between microsomal epoxide hydrolase polymorphisms and cumulative cigarette smoking in different histological subtypes of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **10**: 461-466.

EKLER

EK-1. ANKET FORMU

1. Adı Soyadı :
.....

2. Yaşı :
.....

3. Cinsiyeti : E ☐ K ☐

4. Kilosu, Boyu :
.....

5. Doğum Yeri :
.....

6. Yaşadığınız Yerler (İli, İlçesi, Köyü, Süresi)

1).....
.....

2).....
.....

3).....
.....

4).....
.....

7. Meslek :
.....

Meslekte Çalışma Süresi (Yıl Olarak) :
.....

Bundan Önce Çalıştığınız İş ve İşyerleriniz :
.....
.....

8. Sigara İçme Alışkanlığınız;

Hiç İçmedim ☐ Halen İçiyorum ☐ Eskiden İçiyordum ☐

Günde Paket / Yıl Bırakalı Yıl Oldu

9. Bulunduđunuz Ortamda (Ev/İř)

Sigara İçiliyor ☐

Sigara İçilmiyor ☐

10. Alkol Kullanıyor musunuz?

Evet ☐

Hayır ☐

Hangi Sıklıkta:.....

11. Kahve İçme Alışkanlığınız Var mı?

Var ☐

Yok ☐

Günde 1 Bardak ☐

Günde 2 Bardak ☐

3 ve Daha Fazla ☐

14. Başka Sağlık Sorunlarınız Var mı?

Var ☐

Yok ☐

Neler?

12. Aile Bireylerinizde ve Sizde Herhangi bir Genetik Hastalık Var mı? (Şeker Hastalığı, Kanser gibi)

Nedir?

13. Son Bir Yıldır Kullandığınız İlaçlar (Vitamin dâhil) Nelerdir, Ne Kadar Süredir Alıyorsunuz?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

14. Beslenme Alışkanlığınız? (En Fazla Tercih Edilene 1 PUAN olmak üzere, En Aza Doğru 1'den 5'e kadar Numara Veriniz)

Et haşlama ☐

Izgara ☐

Kızartma ☐

Sebze ☐

Meyve ☐

TEŞEKKÜRLER

EK-2. HASTA OLUR (RIZA) FORMU:

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni önceden okudum. Bunlar hakkında bana sözlü ve yazılı açıklamalar yapıldı. Bu söz konusu klinik çalışmaya kendi rızamla, baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı, Soyadı:

Tarih:

İmzası:

Tel:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin,

Adı, Soyadı:

Tarih:

İmzası:

Tel:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı, Soyadı:

Tarih:

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş:

Görevlisinin,

Adı, Soyadı:

Tarih:

İmzası:

EK-3. HASTA TAKİP FORMU

Ad ve Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Sigara Öyküsü:

Tanı:

Tanı Tarihi:

Tanı Yöntemi:

Evre:

Tedavi:

Tedavi sırasında kullanılan mukolitik ajan adı:

Tedavi Yanıtı:

Yanıt Süresi:

Ölüm Tarihi veya Son Kontrol Tarihi:

Genotipleme Sonucu:

EPHX1: