



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



AKCİĞER KANSERİNDE METABOLİK (CYP3A4) POLİMORFİZMİN İLAÇ REZİSTANSINDAKİ ROLÜ

Burcu Emine GÜNEY

**FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA**

**ANKARA
2020**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKCİĞER KANSERİNDE METABOLİK (CYP3A4)
POLİMORFİZMİN İLAÇ REZİSTANSINDAKİ ROLÜ**

Burcu Emine GÜNEY

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Oğuz ADA

Bu Araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün 17L0237010
Proje Numarası ile Desteklenmiştir

ANKARA
2020

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Akciğer Kanserinde Metabolik (CYP3A4) 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.

Öğrencisinin Adı Soyadı: Burcu Emine GÜNEY

Tarih :

İmza :

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda

Burcu Emine GÜNEY tarafından hazırlanan

“Akciğer Kanseri Metabolik (CYP3A4) Polimorfizmin İlaç Rezistansındaki Rolü” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / / 2020

Prof. Dr.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Jüri Başkanı

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Üye

Prof. Dr.

..... Üniversitesi

Üye

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

Prof. Dr. Mehmet AKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	10
1.1. Kanser Hakkında Genel Bilgi	10
1.1.1. Hücre Döngüsü ve Kanser Genetiği	12
1.1.1.1. Hücre Bölünmesinin Kontrolü	13
1.1.1.2. Onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler	17
1.1.2. Kansere Neden Olan Faktörler	18
1.1.3. Dünya’da Kanser	20
1.1.4. Türkiye’de Kanser	22
1.1.5. Kanser Görülme Sıklığına Etki Eden Faktörler	24
1.1.5.1. Yaş	24
1.1.5.2. Cinsiyet	24
1.1.6. Akciğer Kanseri	26
1.1.6.1. Dünya’da Akciğer Kanseri	27
1.1.6.2. Türkiye’de Akciğer Kanseri	28
1.1.6.3. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması	28
1.1.6.3.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)	30
1.1.6.3.2. Epidermoid (Squamous) Karsinoma	30
1.1.6.3.3. Adenokarsinoma	30
1.1.6.3.4. Büyük Hücre Karsinoma	30
1.1.7. Akciğer Kanserine Neden Olan Faktörler	31
1.1.7.1. Çevresel	31
1.1.7.2. Genetik	32
1.2. İlaç Metabolizması	33
1.2.1. CYP3A4 ve Önemi	35
1.2.2. Tek Nükleotid Polimorfizmleri	38
1.2.2.1 CYP3A4 Polimorfizmleri ve Önemi	38
1.3. Kemoterapi	43
1.3.1. Akciğer Kanserinde Kullanılan Kemoterapi İlaçları	44
1.3.1.1. Sisplatin	44
1.3.1.2. Karboplatin	45
1.3.1.3. Etoposid	45
1.3.1.4. Paklitaksel	46
1.3.1.5. Dosetaksel	47
1.3.1.6. Gempitabin	47
1.3.1.7. Vinorelbin	48
1.3.2. Akciğer Kanserinde Kombine İlaç Tedavisi	49

1.3.3. Akciğer Kanserinde Yeni Tedavi Yaklaşımları	49
1.4. İlaç Direnci	50
1.5. CYP3A4 Polimorfizmleri ve Kanser Riski Üzerine Etkisiyle İlgili Yapılan Çalışmalar	52
1.6. CYP3A4 Polimorfizmlerinin Akciğer Kanseri Riski Üzerine Etkisiyle İlgili Yapılan Çalışmalar	53
1.7. CYP3A4 Polimorfizmlerinin Akciğer Kanserinde Kemoterapiye Yanıt ve Sağ Kalım Üzerine Etkisiyle İlgili Yapılan Çalışmalar	53
1.8. Çalışmanın Amacı	54
2. GEREÇ VE YÖNTEM	57
2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler	57
2.1.1. Kullanılan Cihazlar	57
2.2.1. Deney Kurgusu	57
2.2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tanı Koyma Yöntemleri	58
2.2.3. Kemoterapi Protokolleri	59
2.2.4. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nün Kemoterapi Yanıt Kriterleri	60
2.2.5. DNA İzolasyonu	61
2.2.6. DNA Saflık ve Miktar Tayini	62
2.2.7. CYP3A4*1B Polimorfizmlerinin Belirlenmesi	62
2.2.8. CYP3A4*22 Polimorfizminin Belirlenmesi	62
2.2.9. İstatistiksel Analiz	63
3. BULGULAR	64
3.1. Hasta Özellikleri	64
3.2. Hastaların CYP3A4*1B Polimorfizmine Ait Genotip Bulguları	77
3.3. Hastaların CYP3A4*22 Polimorfizmine Ait Genotip Bulguları	78
3.4. Hasta Özelliklerinin Genotiplere Göre Dağılımları	79
3.5. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin Hastalarda Kemoterapiye Karşı Verilen Yanıt ve Sağkalım Süresine Etkileri	87
3.6. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin (HR) Sağkalımla İlişkisi	90
3.7. Kullanılan Kemoterapötik İlaçlara Göre CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin Sağkalımla İlişkisi	90
3.8. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin Metabolize Etme Hızlarının Sağkalım Süresine Etkileri	92
4. TARTIŞMA	93
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
ÖZET	98
SUMMARY	99
KAYNAKLAR	100
EKLER	106
Ek-1. Anket Formu	106
Ek-2. Hasta Olur (Rıza) Formu	108
ÖZGEÇMİŞ	109

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini gördüğüm benden bilgi, öneri ve tecrübelerini esirgemeyen, danışman hocam sayın Prof. Dr. Ahmet Oğuz Ada'ya ve çalışmalarım süresince her adımda destek, teşvik ve yardımını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Mümtaz İşcan'a, lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım hocalarım Prof.Dr. Alp Can, Prof. Dr. Özgür Çınar, Doç. Dr. Sinan Özkavukçu ve Yrd. Doç. Duru Aras'a, gerek akademik hayatı gerekse yöneticiliği ve kişiliği ile bana örnek olan değerli hocam Prof. Dr. Meral Beksaç'a, laboratuvar çalışmalarımda oldukça desteğini gördüğüm Uzm. Ecz. Emre Soydaş'a, Ankara Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışkanlığı ve sabrını örnek aldığım desteği ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Burhan Güney'e ve kendi ayakları üzerinde durabilen bir Türk kadını olmamda emekleri büyük olan sevgili annem Melahat Çetinkaya, babam Nizam Çetinkaya ve abim Dursun Ali Çetinkaya'ya teşekkürü borç bilirim.

Bu tez çalışması “Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün (BAP) 17L0237010 no'lu Lisansüstü Tez Projesi (Yüksek Lisans)” ile desteklenmiştir.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozindifosfat
Apaf	Apoptotik preoteaz aktive eden faktör
ATP	Adenozintrifosfat
BaP	Benzo(a)pireni
Bcl	B-cell lymphoma
CAR	Constitutive androstane receptor
CDK	Siklin bağımlı kinaz
CKI	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü
CP	Sisplatin
Cyc	Siklin
CYP450	Sitokrom P-450
DNA	Deoksiribonikleikasit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
M	Mitoz
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NFAT	Aktive T hücresi nükleer faktörünün
PAH	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)
Pt	Platin
RNR	Ribonukleotid redüktaz enziminin
TNP	Tek Nükleotid polimorfizmleri
UV	Ultraviyole
WHO	World Health Organization
YM	Yanıt Vermeyenler
YV	Yanıt Verenler

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Kanser hücresinden tümör oluşumu	11
Şekil 1.2.	Hücre bölünmesinde G2, G1, M ve G0 evreleri	12
Şekil 1.3.	Tütünle ilişkili kanserlerin yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre 2010-2014 yılları arasındaki dağılımı	20
Şekil 1.4.	Dünyada ölüm nedenleri	21
Şekil 1.5.	Dünya’da erkeklerde en çok görülen kanser tipleri	22
Şekil 1.6.	Dünya’da kadınlarda en çok görülen kanser tipleri	22
Şekil 1.7.	Türkiyede ölüm nedenleri	23
Şekil 1.8.	Erkeklerde en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları	25
Şekil 1.9.	Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları	25
Şekil 1.10.	Dünya’da erkeklerde akciğer kanseri insidansı	27
Şekil 1.11.	Dünya’da kadınlarda akciğer kanseri insidansı	27
Şekil 1.12.	Sigara bırakıldıktan sonra geçen süre ile akciğer kanseri görel riski arasındaki ilişki	31
Şekil 1.13.	CYP3A4 tek nükleotid polimorfizmi	36
Şekil 1.14.	CYP3A4 aktivitesini etkileyen unsurlar	36
Şekil 1.15.	Sisplatin yapısı	44
Şekil 1.16.	Karboplatin yapısı	45
Şekil 1.17.	Etoposid yapısı	46
Şekil 1.18.	Paklitaksel Yapısı	46
Şekil 1.19.	Dosetaksel	47
Şekil 1.20.	Gemsitabin yapısı	48
Şekil 1.21.	Vinorelbin yapısı	48
Şekil 3.1.	Hasta yaşlarının kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı	75
Şekil 3.2.	Hasta cinsiyetlerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı	75
Şekil 3.3.	Hastalık histolojilerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı	76
Şekil 3.4.	Hastalık evrelerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı	76
Şekil 3.5.	Kullanılan ilaçların kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı	77
Şekil 3.6.	Hastaların sigara öyküsünün kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı	77
Şekil 3.7.	Real time PCR ile genotip ayrımı için kullanılan erime sıcaklığı grafiği ile CYP3A4*1B polimorfizmine ait bazı hastaların sonuçları	78
Şekil 3.8.	Real time PCR ile genotip ayrımı için kullanılan erime sıcaklığı grafiği ile CYP3A4*22 polimorfizmine ait bazı hastaların sonuçları	79
Şekil 3.9.	Hasta yaşlarının CYP3A4*1B polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	81
Şekil 3.10.	Hasta cinsiyetlerinin CYP3A4*1B polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	81

Şekil 3.11. Hastalık histolojilerinin <i>CYP3A4*1B</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	82
Şekil 3.12. Hastalık evrelerinin <i>CYP3A4*1B</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	82
Şekil 3.13. Kullanılan ilaçların <i>CYP3A4*1B</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	83
Şekil 3.14. Hastaların sigara öyküsünün <i>CYP3A4*1B</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	83
Şekil 3.15. Hasta yaşlarının <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	85
Şekil 3.16. Hasta cinsiyetlerinin <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	85
Şekil 3.17. Hastalık histolojilerinin <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	86
Şekil 3.18. Hastalık evrelerinin <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	86
Şekil 3.19. Kullanılan ilaçların <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	87
Şekil 3.20. Hastaların sigara öyküsünün <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	87
Şekil 3.21. <i>CYP3A4*1B</i> polimorfizminin sağkalım üzerine etkisi (yabanıl tipe karşı heterozigot veya mutant; $p=0,953$)	89
Şekil 3.22. <i>CYP3A4*22</i> polimorfizminin sağkalım üzerine etkisi (yabanıl tipe karşı heterozigot ve mutant; $p=0,818$)	89

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Kansere neden olan etkenler	19
Çizelge 1.2. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin yüzde dağılımı	29
Çizelge 1.3. Sitokrom P450 alt grupları	35
Çizelge 1.4. CYP3A4 İnhibitörleri ve İndükleyicileri	37
Çizelge 1.5. CYP3A4 allelleri	39
Çizelge 1.6. Kemoterapi Protokolleri	49
Çizelge 1.7. Sitostatiklere karşı direnç oluşumunda rol oynayan mekanizmalar	51
Çizelge 1.8. Çeşitli Toplumlarda <i>CYP3A4*1B</i> Polimorfizmi İle Akciğer Kanseri İlişkisi	53
Çizelge 3.1. Küçük hücreli dışı akciğer hastalarının özellikleri	65
Çizelge 3.2. Hasta özelliklerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı	74
Çizelge 3.3. Hasta Özelliklerinin <i>CYP3A4*1B</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	80
Çizelge 3.4. Hasta özelliklerinin <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı	84
Çizelge 3.5. CYP3A4 genotiplerinin kemoterapiye yanıtlarına göre dağılımı	88
Çizelge 3.6. <i>CYP3A4*1B</i> ve <i>CYP3A4*22</i> polimorfizmlerine ait sağkalım süreleri	89
Çizelge 3.7. CYP3A4 genotiplerinin sağkalımla ilişkisi	90
Çizelge 3.8. Kullanılan kemoterapötik ilaçlara göre platin ve etoposid ile platin ve diğer kemoterapötik ilaçları alan hastalarda CYP3A4 genotiplerinin sağkalımla ilişkisi	91
Çizelge 3.9. <i>CYP3A4*1B</i> ve <i>CYP3A4*22</i> hızlarının sağkalım süresi üzerine etkileri	92

1. GİRİŞ

1.1. Kanser Hakkında Genel Bilgi

Kanser, DNA’da art arda meydana gelen mutasyonların (veya epigenetik değişimlerin) oluşumuyla ortaya çıkan bir patolojidir. Genetik değişiklikler ve kanser arasındaki ilişkinin varlığı birçok deneysel ve epidemiyolojik veri ile desteklenmektedir. Kanser, bir mutasyon oluşuktan sonra bu mutasyonların çoğalmasıyla oluşur (Cleaver, 1994). Normal hücreden kanserli bir hücreye geçişte, hücre siklusunun düzenlenmesi, apoptozis, hücre farklılaşması ve diğer birçok hücre fonksiyonunu etkileyen birçok spesifik mutasyon gereklidir. Kanser, bir hücrede birçok farklı gende mutasyon neticesinde ortaya çıkar. Bu mutasyonlar genomun bütünlüğünü sağlayan genlerde veya tümör gelişimi süresince somatik hücrelerde meydana gelebilir. Bu değişiklikler, tek bir nükleotide, küçük DNA bölümlerinde (mikrosatelitler), genin tümünde, kromozomun yapısal bileşenlerinde ya da kromozomun tümünde gerçekleşebilir (Mason ve ark., 2003).

Kanser hücresinin fonksiyonel özellikleri özetle şu şekildedir; (Hanahan ve Weinberg, 2000)

- Kanser hücresi kendi çoğalma sinyalini kendisi verir
- Büyüme baskılayan mekanizmalara karşı duyarsızdır
- Sınırsız olarak çoğalabilir
- Apoptoza girmeme eğilimindedir
- Doku invazyonu ve metastaz yapar

Hücrelere büyüme, çoğalma, farklılaşma ve apoptoz için gelen sinyalleri hücre membranından çekirdeğe taşıyan sinyal iletim mekanizmasında görevli birçok proteinin üretiminden sorumlu genler protoonkogenler olarak adlandırılır.

Protoonkogenler mutasyonlar sonucu hücrelerin normalden fazla büyümesine neden olurlarsa, kanser oluşumuyla sonuçlanır. Bu genlere “onkogen” denir. Onkogenler, kanser oluşumundan sorumludur. Onkogenlerin etkilerini gösterme yolları şu şekildedir;

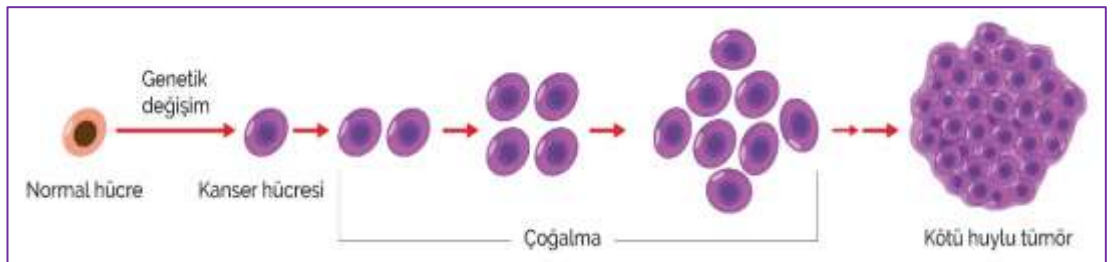
- Siklinler aracılığı ile hücre döngüsü genleri üzerinden
- Hücre büyümesi kontrolündeki intraselüler yollar üzerinden
- Büyüme faktörünün etkilerini taklit ederek
- Büyüme faktörlerinin reseptörünü taklit ederek

Kanser oluşum basamakları özetle şu şekildedir;

- Apoptozu düzenleyen genlerin mutasyonu → kanser hücresi → Antionkogen mutasyonu → tümör oluşumu şeklinde ilerleme göstermektedir.

Bunun yanında antionkogenler olarak da bilinen ve hücre bölünmesini baskılayan proteinleri kodlayan genler de bulunur. Bu genler mutasyon geçirmemiş halde iken hücre çoğalması ve bölünmesini durdururlar (Örn: P53 geni).

Sürekli çoğalarak normalden fazla sayıda artan hücrelerin bununla orantılı hücre kaybı ile dengelenememesi sonucunda tümörler (urlar) oluşmaktadır. (Şekil 1.1)



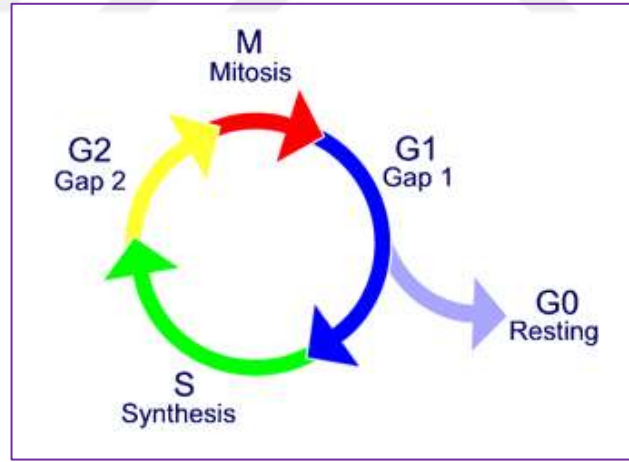
Şekil 1.1. Kanser hücresinden tümör oluşumu

Kanser hücreleri tümörden ayrılarak kan ya da lenf dolaşımına katılarak vücudun diğer dokularına taşınabilir. Kanser hücrelerinin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine taşınmasına metastaz denir. (Klinik Onkoloji El Kitabı, 2004)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 verilerine göre dünyadaki 96 milyon insanın ölümüne sebep olur ve ölüme neden olan hastalıklar arasında dünyada ikinci sıradadır.

1.1.1. Hücre Döngüsü ve Kanser Genetiği

Hücre döngüsü, iki hücre bölünmesi arasındaki süreci ifade eder. Hücre bölünmesi mitoz ve interfaz olmak üzere iki başlıkta incelenir. Hücreye bir bölünme sinyali gitmediği sürece hücre G0 (Gap) fazında bekler (Şekil 1.2.). Hücreye bölünme sinyali geldiğinde hücre mitozdan önce bir hazırlık dönemine girer ve bu dönemde hacim olarak büyür.



Şekil 1.2. Hücre bölünmesinde G2, G1, M ve G0 evreleri

İnterfaz yani hücre bölünmesine hazırlık dönemi G1, S, G2 olmak üzere 3 evreden oluşur. G1 evresinde ATP sentezlenir ve organel sayısı artar. RNA ve protein sentezlenir. Hücrenin bölünmesini uyaran büyüme faktörleri aktifleşir. Büyüme için şartlar uygunsa sentez evresi başlar. Şartlar uygun değilse döngü aksar ve hücre G0'

da bekler. S (Sentez) fazında RNA sentezlenmeye devam eder. Protein sentezi artar. DNA miktarı iki katına çıkar. Sentrozom eşlenir. G2 fazında DNA sentezi tamamlanır. Mitoz fazında yavru kromozomlar oluşur. Profaz, metafaz, anafaz ve telofaz evreleri art arda meydana gelir. Telofaz evresinde sitoplazma bölünmesi gerçekleşir ve DNA'sı aynı olan iki yeni hücre ortaya çıkar. Toplam hücre döngüsü 24 saat sürer ve normal bir insan hücresinde sırayla G1 11 saat, S 8 saat, G2 4 saat ve M bir saat sürer (Cross ve ark., 1989, Raff, 1996, Vermeulen ve ark., 2003, Yuan ve Yankner, 2000).

1.1.1.1. Hücre Bölünmesinin Kontrolü

Hücre döngüsündeki evreleri denetleyen kontrol mekanizmaları bulunmaktadır. Hücre döngüsü siklinler (cyc), siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CKI) tarafından kontrol edilmektedir. Kontrol noktaları G1 v S arasında, G2 ve M arasında ve metafaz-anafaz arasında bulunur. Bu kontrol noktalarında hücre bölünmesinin devam edip etmeyeceği belirlenir. G1 kontrol noktasında hücre yeterli büyüklüğe ulaşırsa ve DNA hasarı yoksa bölünme gerçekleşir. G2 kontrol noktasında hücre büyüklüğü ve DNA hasarı kontrol edilirken, M kontrol noktasında kromozomların iç ipliklerine bağlanması kontrol edilir. Hücre siklusunun kontrolünde görev alan siklin bağımlı kinazlar, CDK1 ve siklin A-D'dir. Siklinler döngünün belirli evrelerinde sentezlenir. G1 evresinin başında siklin D seviyesi artar. Siklin E, geç G2 ve S evresinde; siklin A, S fazının başından G2 fazının sonuna kadar ve siklin B, G2-M evresinde rol alır. Görevleri CDK aktivasyonudur. CDK'lar hedef proteinleri fosforile eder. Hücre döngüsünün her evresinde sentezlenir ancak inaktif formları siklinlere bağlanarak fosforile olur. Siklinle kompleks oluşturmayan CDK'lar etki gösteremezler. Her bir CDK farklı bir siklinle kompleks oluşturur ve oluşan kompleksteki siklinin tipi hangi proteinin fosforile edileceğini belirler (Flatt ve Pietsenpol, 2000, Senderowicz ve Sausville, 2000).

Siklin D ile kompleks oluşturan CDK4 ya da CDK6 ve siklin E ile birleşen CDK2, G1 fazının kontrolünden sorumludur. CKI'ların görevi ise siklin ve CDK'ların yaptığı kompleksleri denetlemektir ve tümör baskılayıcı fonksiyon gösterirler. Cip/Kip

ailesi ve INK4/ARF olmak üzere iki grup CKI bulunur. Cip/Kip ailesinde bulunan proteinler CDK2'nin siklin A ve E ile yaptığı kompleksleri baskılar, bunun aksine CDK2 ve 6'nın siklin D ile yaptığı kompleksleri aktive eder. Cip/Kip ailesi hücre döngüsünün farklı evrelerinde hem aktivatör hem de inhibitör olarak görev yapar. INK4/ARF ailesinin üyeleri p16 ve p14 olmak üzere iki proteini kodlar. Her ikisi de hücre siklusunu inhibe ettiği için tümör baskılayıcı olarak görev alırlar. Hücre döngüsünü etkileyen onkogenler (Her 2, lneu, ras, c-myc gibi) ve p53 ve Rb (retinoblastom) gibi tümör baskılayıcı genlerdeki aksaklıklar ve hücre döngüsü denetleyicileri siklin ve CDK'ların aktivitelerinde oluşan problemler, hücre çoğalmasında artış ve tümör gelişiminde çok önemli göreve sahiptir. INK4/ARF ailesinden olan p16 geninin, ailesel melanomların yaklaşık %20'sinde mutasyona uğradığı bilinmektedir. Pankreatik adenokarsinom ve özefagusun skuamöz hücreli karsinomlarının yarısında, mesane, baş ve boyun tümörleri ve kolanjiokarsinomlar gibi sporadik kanserlerde sıklıkla p16 mutasyonları belirlenmiştir (Giacinti ve Giordano, 2006).

Apoptoz, fizyolojik dengenin sağlanabilmesi için hücrenin programlı bir şekilde kendi kendini öldürmesi olayıdır. Bir saniyede yaklaşık bir milyon hücrenin planlı bir şekilde apoptoza uğrayarak vücuttan atıldığı bilinmektedir. Hücre ölümü, nekroz (patolojik hücre ölümü) ve apoptoz (fizyolojik hücre ölümü) olmak üzere iki şekilde meydana çıkar. Nekrozda hücre içeriğinin dış ortama salınmasıyla inflamasyon oluşur. Apoptozda ise hücre membranı intakt olduğundan inflamasyon oluşumu gözlenmez (Alles ve ark., 1991, King ve Cidlowski, 1998).

Apoptoz sırasında hücre hacmi azalır ve sitoplazma yoğunlaşır. Komşu hücreler ile bağlantıları kesilir. Hücre içerisine sürekli kalsiyum girişi olur. Hücre içi elemanları parçalanır, çekirdekte kromatin yoğunlaşır. DNA, internükleozomal fragmanlara ayrılır ve parçalanır. Hücre sitoplazması, bir parça nükleus ile birleşip tomurcuklanarak apoptotik cisimler oluşur. En son da oluşan apoptotik cisimler makrofajlar ya da komşu hücreler tarafından fagosit edilir (Hengartner, 2000, Kaufmann ve Hengartner, 2001).

Apoptozun düzenlenmesinde kalsiyum, seramid ve Bcl-2 ailesi gibi moleküller, p53, kaspazlar ve mitokondri gibi organeller yer alır (Hengartner, 2000).

Apoptozu düzenlemede en önemli role sahip olan gen ailesi Bcl-2 dir. Pro-apoptotik (apoptozun ilerlemesini sağlayan ölüm aktivatörleri) gen ailesi 25 genden oluşur ve bir kısmı antiapoptotik yani apoptozu engelleyerek çalışır. Pro-apoptotik proteinler Bax, Bad, Bak, Bid, BclXs, Bim, Noxa ve Puma'dır. Bu proteinler mitokondriden sitokrom-c ve apoptoz indükleyici faktör (AIF) salınımının artmasına sebep olarak apoptozu uyarırlar. Anti-apoptotik proteinler de Bcl-2, Bcl-Xl ve Mcl-1 den oluşur. Bu proteinler özellikle hücredeki kalsiyum oranının kontrolünden sorumludurlar. AIF ve sitokrom-c salınımını bloke ederek apoptozun oluşumunu engellerler. Bcl-2 proteininin ekspresyon düzeyi apoptozu belirleyen faktörlerdendir. Bax ve Bcl2 proteinlerinin dengesi apoptozun olup olmayacağını belirlemede önemli rol oynar. Apoptozun gerçekleşmesi için Bax düzeyinin Bcl2 düzeyinden fazla olması gerekir (Adams ve Cory, 2001, Adrain ve Martin, 2001, Cory ve Adams, 2002).

Apoptoz iki şekilde meydana gelir. İlki olan ekstrinsik yolda, hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine bağlanan ölüm aktivatörleri tarafından tetiklenmesi sağlanır; ikincisi olan intrinsik yolda ise hücre içinde oluşturulan sinyallerle tetiklenir. Apoptoz oluşumunu tetikleyen sinyallerden bazıları; pozitif uyaranların kesilmesi; radyasyon, hücre içi reaktif oksijen radikallerinde artış, UV, ATP/ADP ve NADH'ın azalması, hücre içi kalsiyum düzeyinin artışı, kemoterapi ilaçları, hipoksi ve DNA hasarına neden olan faktörler gibi faktörler yer alır (Baines, 2010, Danial ve Korsmeyer, 2004).

Intrinsik yolda, hücre içi sinyal alındıktan sonra Bid, Bcl-2'yi inaktive ederek Bax ve Bak'ı aktive eder. Bu uyarının sonucunda mitokondri membranında por oluşumu uyarılarak, süreç mitokondri membran permeabilitesinin bozulmasıyla sonuçlanır. Apoptoz uyaranları ile mitokondriden sitokrom-c, AIF, c ve Endonükleaz-G salınımı uyarılır. Sitokrom-c nin, mitokondri membranından sitoplazmaya geçişi sağlanır. Sitokrom-c, Apaf-1 (Apoptotik preoteaz aktive eden faktör) ve kaspaz-9 ile birleşerek apoptozom adı verilen bir kompleks oluşumu sağlanır. Bu kompleks de diğer kaspazları aktive ederek hücrenin ölüme gitmesine sebep olur. Hücre içinde

kalsiyum miktarının artışı ile aktifleşen kaspazlar hücre iskeletinin yıkılmasına sebep olurlar. Bilinen 14 adet kaspaz vardır. Kaspazlar birbirlerini aktifleştirerek proteolitik bir zincir oluştururlar. Böylece sitoplazmik proteinlerin ve DNA'nın yıkımı sağlanır. Ekstrinsik yolda ise ölüm reseptörleri olan Fas, TNF-R, DR3, DR4 ve DR5; sırasıyla FasL, TNF alfa, Apo3L, Apo2L, Apo2L gibi ölüm sinyalleri ile bağlanarak ölümü uyaran sinyal komplekslerini oluştururlar ve kaspaz-8'i aktive ederek DNA fragmentasyonuna yol açarlar (Adams ve ark., 2001, Curtin ve Cotter, 2003, Elmore, 2007).

Hücre döngüsü ve apoptozda kontrol noktası olan düzenleyici protein p53 proteindir. p53, DNA hasarı tamir edilemediği zaman pro-apoptotik proteinlerden Bax, Noxa ve Puma'yı aktifleştirir ve bunun yanında anti-apoptotik proteinlerden Bcl-2 ve BclXL'yi baskılayarak hücrenin apoptoza gitmesine sebep olur. Böylece kanser gelişiminin baskılanmasında önemli role sahiptir. İnsanda oluşan kanserlerin %50'sinden fazlasında p53 mutasyonunun bulunduğu bilinmektedir. p53'le benzer fonksiyona sahip bir diğer protein de c-myc'dir. Devamlı c-myc proteini ekspresyonu, hücre döngüsünün G1/S fazında durması noktasında ile birleşirse hücreyi apoptoza götürür. Aktive T hücresi nükleer faktörünün (NFAT) de hücre döngüsü, apoptoz, anjiogenez ve metastaz ile ilişkili genleri düzenlediği ve tümör oluşumunda görevli olduğu bilinmektedir (Mognol ve ark., 2016). Neticede, hücre ölümünün kanser dahil birçok hastalıkla ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Apoptoz özetle şu aşamalardan geçerek gerçekleşir:

1. Hücre ölümü sinyali
2. Kaspaz aktivasyonu
3. Hücre ölümü
4. Parçalanma
5. Fagositoz

1.1.1.2. Onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler

Hücre döngüsü ile ilişkili olarak kanser gelişiminde rol oynayan genler başlıca iki gruba ayrılmaktadır:

1. Onkogenler
2. Tümör baskılayıcı genler (Antionkogenler)

Onkogenez, kanser oluşumuna sebep olan genlerin aktivasyonunu ifade eder ve onkogenler normal hücreyi kanser hücresine dönüştürebilen anormal proteinlerin üretiminden sorumlu olan genlerdir (Lowitz ve Casciato, 2004).

Protoonkogenlerin (sis, hst-1, int-2, erb-B1, erbB2, fms, ret, ras, abl, myc, N-myc, cyclin D, CDK4 vb.) mutasyona uğraması; büyüme faktörlerinin gereğinden fazla üretilmesi, hücre membranı ve çekirdek arasındaki yolların uyarılması, transkripsiyon faktörlerinin sentezinin artması, hücre bölünmesinin durdurulamaması gibi sonuçlar meydana getirmektedir. Protoonkogenler büyümenin düzenlenmesini kontrol ederken, onkogen haline dönüşümüyle hücre bölünmesi ve büyümesindeki kontrol mekanizması bozulmakta böylece süreç kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalması veya büyümesiyle sonuçlanmaktadır (Ho ve Dowdy, 2002, Pediconi ve ark., 2003).

Kanserin moleküler kökeninin anlaşılması için onkogen ve tümör baskılayıcı genler üzerinde çalışmalar son yıllarda gittikçe artmıştır (Labazi ve Phillips, 2003).

Onkogenler viral enfeksiyonlar sonucunda da oluşabilmektedir. Retroviral onkogenlerin virüsle enfekte olmuş konakçı hücrenin DNA'sına aktarıldığı belirtilmektedir. Virüsün DNA'ya kopyalanan protoonkogen, enfeksiyonun herhangi bir noktasında, mutasyon sonucunda hasarlı hale gelebilmektedir. Peş peşe oluşan enfeksiyon süresince kendi proteinini sentezleyen bu viral onkogenlerden meydana gelen anormal protein hücre büyümesini etkileyerek tümör oluşumuna sebep olmaktadır (Kopnin, 2000, Lin ve ark., 1998, Vella, 1996).

Tümör baskılayıcı genler, büyümenin denetlendiği noktalardaki bileşenleri kodlamaktadır. Hücre bölünmesini baskılayan proteinleri kodlayan tümör süpresör genlerde meydana gelen mutasyonlar tümör oluşumuna neden olmaktadır. Tümör baskılayıcı genleri kodlayan lokustaki iki normal allelin kaybı ya da inaktivasyonu, çocukluk ve erişkin dönem kanserlerinin ortaya çıkmasına sebep olabilir(Barness, 1996, Kopnin, 2000).

Tamir edilemeyen DNA hasarı bulunan hücrelerde hücreyi apoptoza yönlendirir (Chee vd., 2013). p53 DNA'da meydana gelen mutasyonlar sonucu tamir mekanizmalarının devreye girmesini sağlayarak DNA stabilitesini korur. İnsanlarda p53 geni 17. kromozomun kısa kolunda bulunur (17p13.1). Bölünme sırasında hasarlı DNA moleküllerini tanıyarak hücre bölünmesini G1'den S fazına geçişte durdurarak, DNA hasarının tamirini sağlamak için bekletir. (Wang ve ark., 2011)

Retinoblastoma (Rb) geni gibi mutant bir p53 allelinin genetik olarak aktarılması kişiyi kötü huylu (malign) tümör gelişmesinde açık hale getirmektedir. p53 geninin kontrolü altında olan p21 geninin transkripsiyonunun artması sonucunda pRb fosforilasyonu oluşumu baskılanır ve hücre G1 fazında bekler. Bu durumda normal DNA onarımı gerçekleşmektedir. DNA onarılamazsa hücreler apoptoza girmektedir. p53 geni kaybı veya mutasyonu var ise DNA onarımı engellenmekte ve ortaya tümöral doku oluşturacak hücreler çıkmaktadır (Foster, 1997).

1.1.2. Kansere Neden Olan Faktörler

Kansere oluşumuna neden olan faktörler iş ve dış etkenler olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Kansere neden olabileceği bilinen pek çok iç ve dış etken aşağıdaki gibidir;

I. İç Etkenler → Genetik

Bazı kanser tiplerinde ailede kanser öyküsünün bulunması kişinin kansere yatkın olabileceği anlamını taşımaktadır. Örneğin; ailesinde bir adet birinci dereceden bayan akrabada meme kanseri öyküsünün olması kişinin meme kanseri riskini diğer bireylere göre 1.8 kat daha arttırdığı hesaplanmıştır.

Bu risk iki tane birinci derece akrabada meme kanseri varlığında 2.9 kat artmaktadır. Eğer meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaş öncesi tanı alımı ise risk daha da artmaktadır.

II. Dış Etkenler → Fiziksel, kimyasal, biyolojik etkenler, radyoaktivite gibi etkenleridir. (Çizelge 1.1.)

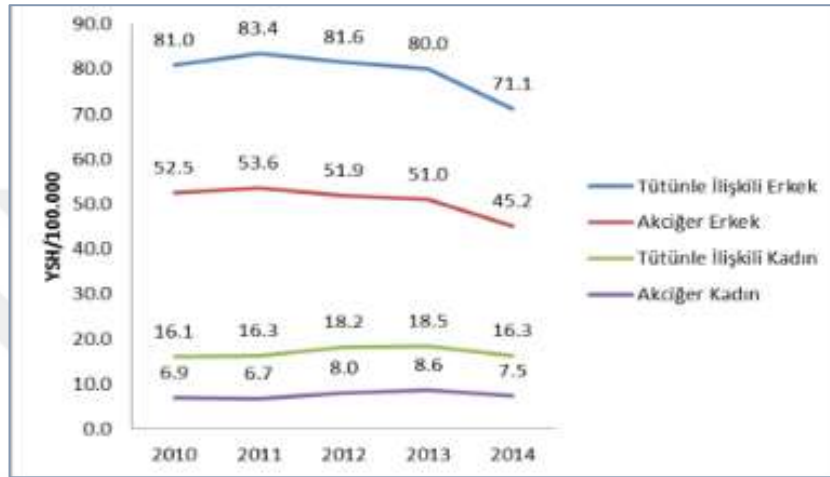
Çizelge 1.1. Kansere neden olan etkenler

Hasar Etken Türü	Hasar Etkeni	Kanser Riski
Fiziksel	Morötesi Işıklar	Deri Kanseri Melanoma
	Radyasyon	Tiroid Kanseri, Lösemi
Kimyasal	Benzopren	Akciğer Kanseri
	Aflatoksin	Karaciğer Kanseri
	Oksidatif Stres	Yaşlılık Kanseri
Biyolojik	HBV	Karaciğer Kanseri

Radyoaktivite; Radyasyon etkisi ile yapısı değişen pek çok molekülün işlevinin benzerleri tarafından yerine getirilmesi nedeniyle hücrede radyasyona bağlı önemli bir hasar görülmez. Ancak DNA gibi “anahtar molekül” olarak tanımlanan makro moleküllerde oluşan değişiklikler, doğrudan hücrenin yapısını etkiler. Radyasyonla karşılaşan canlı dokular ortaya çıkan hasarı onaramaz ise hasarın derecesine göre genetik mutasyon ve buna bağlı kanser gelişimi veya hücre ölümü meydana gelir.

Kimyasal Maddeler;

Tütün ürünleri içerisinde bulunan poliaromatik hidrokarbonlar(PAH), asbest, aflatoksin vb. karsinojen kimyasal maddeler kanser oluşumunda rol oynamaktadır. Tütünle ilişkili kanserlerin yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre dağılımı şekil 1.3. te gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Tütünle ilişkili kanserlerin yaşa standardize insidans hızlarının cinsiyete göre 2010-2014 yılları arasındaki dağılımı (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 kişide)

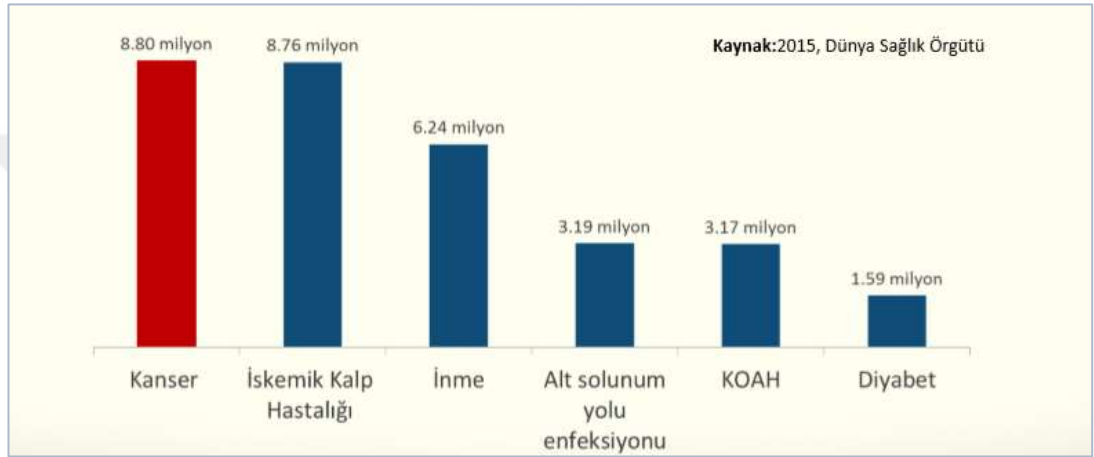
Kanserin çevresel nedenleri arasında en önemli olanı sigara ir. Sigara içenlerde akciğer kanseri başta olmak üzere daha fazla sayıda kanser vakası gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda sigara içen ve içmeyen kişiler yıllar boyunca gözlemlenmiş ve zamanla bu kişilerde akciğer kanseri görülme sıklığı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda sigara içenlerde akciğer kanserinin, sigara içmeyenlere göre daha fazla görüldüğü gözlenmiştir (Gültekin ve Boztaş, 2014)

1.1.3. Dünya’da Kanser

2018 yılındaki verilere göre Dünya’da total 18,1 milyon yeni tanı kanser vakası ortaya çıkmıştır ve 9.6 milyon kişi kanserden dolayı hayatını yitirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 verilerine göre 172 ülkeden 91’inde 70 yaş altı kişilerde ölüme

sebepler arasında ilk sırayı kanser almaktadır (Şekil 1.4.)(Bray ve ark., 2018).

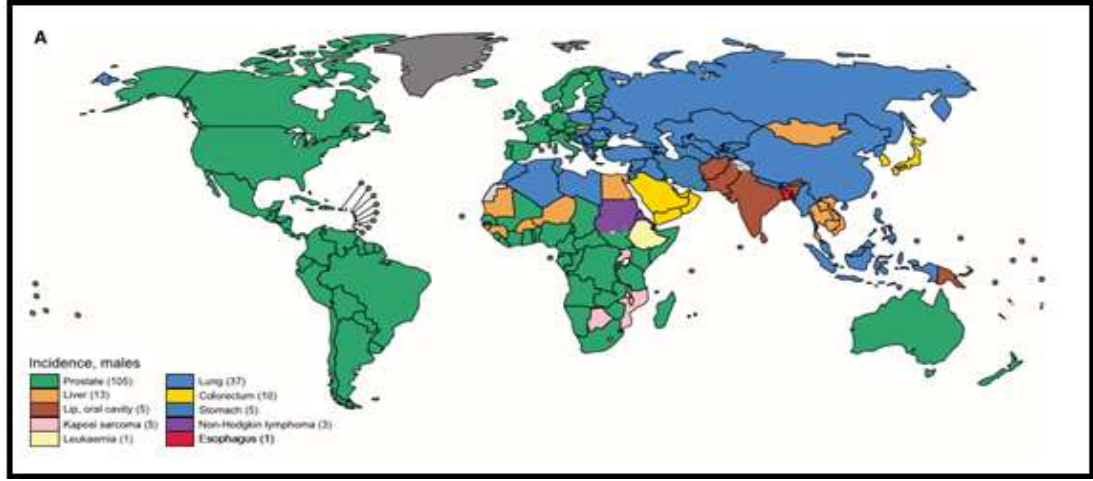
Kanser artış hızının devam etmesi sonucunda, Dünya nüfusunun artışı ve nüfustaki yaşlanmaya oranına bağlı olarak yeni kanser vakalarının yirmi yılda %70 oranında artması beklenmektedir. 2015 yılında kansere bağlı ölüm sayısı 8,8 milyon olarak tespit edilmiştir. 6 ölümden 1'i kanserden kaynaklanmaktadır.



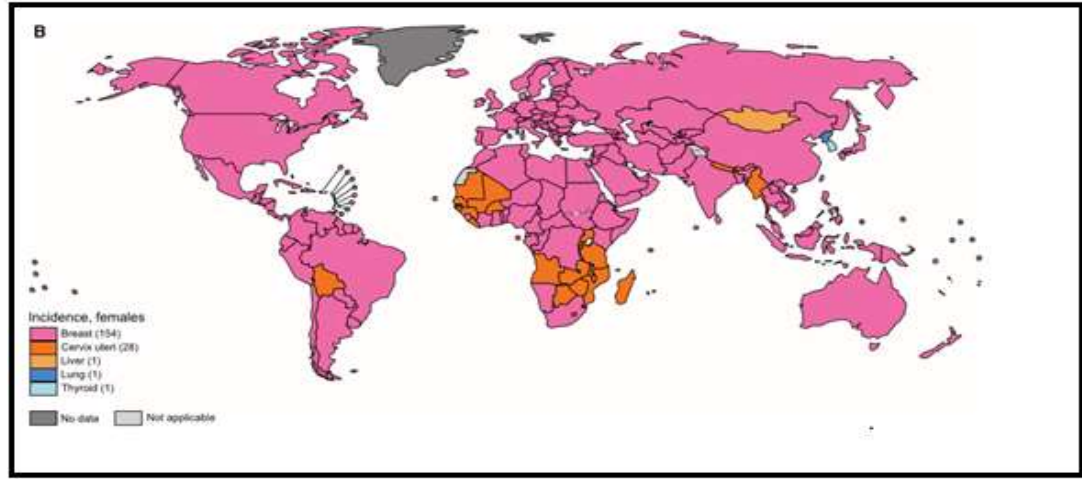
Şekil 1.4. Dünyada ölüm nedenleri

Avrupa, total kanser vakalarının %23.4'ünü oluştururken kanser kaynaklı ölümlerin %20.3'ünü oluşturmaktadır. Kanser cinsiyetlere dağılımı incelendiğinde ise en yaygın görülen kanserin akciğer kanseri olduğu gözlenmiştir (tüm kanser olgularının %11.6'sını oluşturur) ve kanser kaynaklı ölümlerin %18.4'ünden sorumludur. Akciğer kanserini sırasıyla kadınlarda meme kanseri (%11.6), kolorektal kanser (%10.2) ve prostat kanseri (%7.1) takip eder. Erkeklerde ise kanser kaynaklı ölüm sebeplerinin başında akciğer kanseri bulunmaktadır ve bunu prostat, kolorektal, karaciğer ve mide kanseri takip etmektedir. (Şekil 1.5.)

Kadınlarda en çok ölüme neden olan kanser tipi ise meme kanseridir ve onu kolorektal kanser, akciğer kanseri ve rahim ağzı kanseri takip eder. (Şekil 1.7.)



Şekil 1.5. Dünya’da erkeklerde en çok görülen kanser tipleri (Ferlay ve ark., 2015)

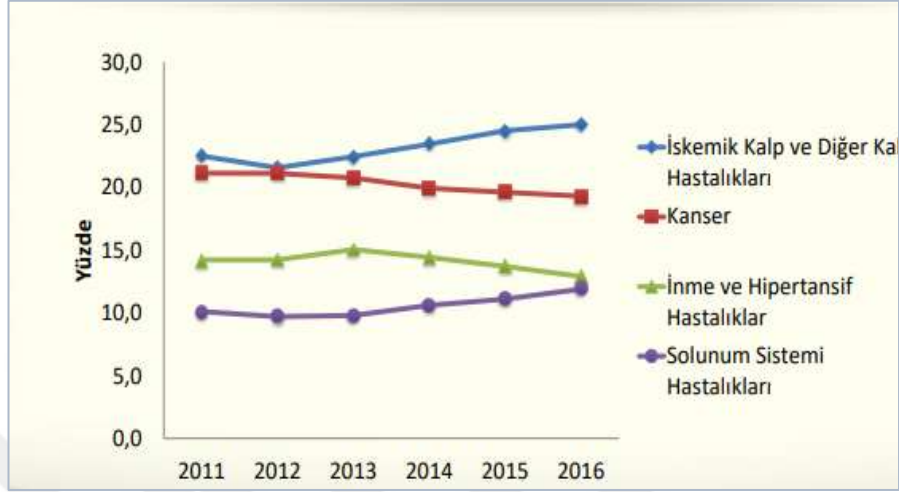


Şekil 1.6. Dünya’da kadınlarda en çok görülen kanser tipleri(Ferlay ve ark., 2015)

1.1.4. Türkiye’de Kanser

Sağlık Bakanlığı verilerinde Türkiye’de kansere bağlı ölümlerin kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada geldiği gösterilmiştir. Kanser Türkiye’de de dünyada olduğu gibi sıklığı giderek artan bir sağlık hastalığıdır (şekil 1.7). Türkiye’de 2006 yılının sonundan itibaren cilt kanseri hariç tüm kanserler için erkeklerde kanser insidansı 100.000’de 230, kadınlar için ise 100.000’de 140 olarak hesaplanmıştır. Bu oran tüm dünyada erkeklerde 203 civarında, kadınlarda ise 165 civarındadır. Avrupa ortalaması incelendiğinde erkeklerde 292’lerde, kadınlarda ise 215-220 arasındadır. Bu bilgiler verilirken dünya nüfusunun çok azının aktif kanser

kayıt merkezleri tarafından takip edildiği ve bu nedenle mevcut insidansların beklenilenin altında olabileceği unutulmamalıdır. Türkiye’de en çok görülen kanser türleri akciğer, prostat, deri ve meme kanseri olarak belirtilmektedir.



Şekil 1.7. Türkiyede ölüm nedenleri

Türkiye’nin kanser profili Batılı ülkeler gibidir. Erkeklerde en çok görülen kanser akciğer kanseridir. Kadınlarda en sık görülen kanser tipi ise meme kanseridir. Ancak genel insidans birçok ülkeye göre düşüktür. Birçok Avrupa ülkesi ile kıyaslandığında akciğer kanseri ciddi oranda yüksektir. Bu durum yoğun sigara tüketimi ile ilişkilidir, çünkü Türkiye dünyada en fazla sigara tüketen ülkelerden biridir (Anonim, 2010). Yıllara göre en sık görülen kanser tipleri için yapılan çalışmaya göre erkeklerde akciğer kanserinin kadınlarda da meme kanserinin son yıllarda insidansını artırdığı görülmüştür. Erkeklerde görülen kanser tiplerinde ilk üç sıra, dünyada akciğer, prostat, mide olarak sıralanırken Türkiye’de bu sıralama akciğer, prostat ve mesane olarak seyretmektedir. Kadınlarda ilk üç kanser türü dünya da meme, kolon ve akciğer kanseriyken Türkiye’de sıralama meme, kolon ve tiroit şeklinde gözlemlenmiştir.

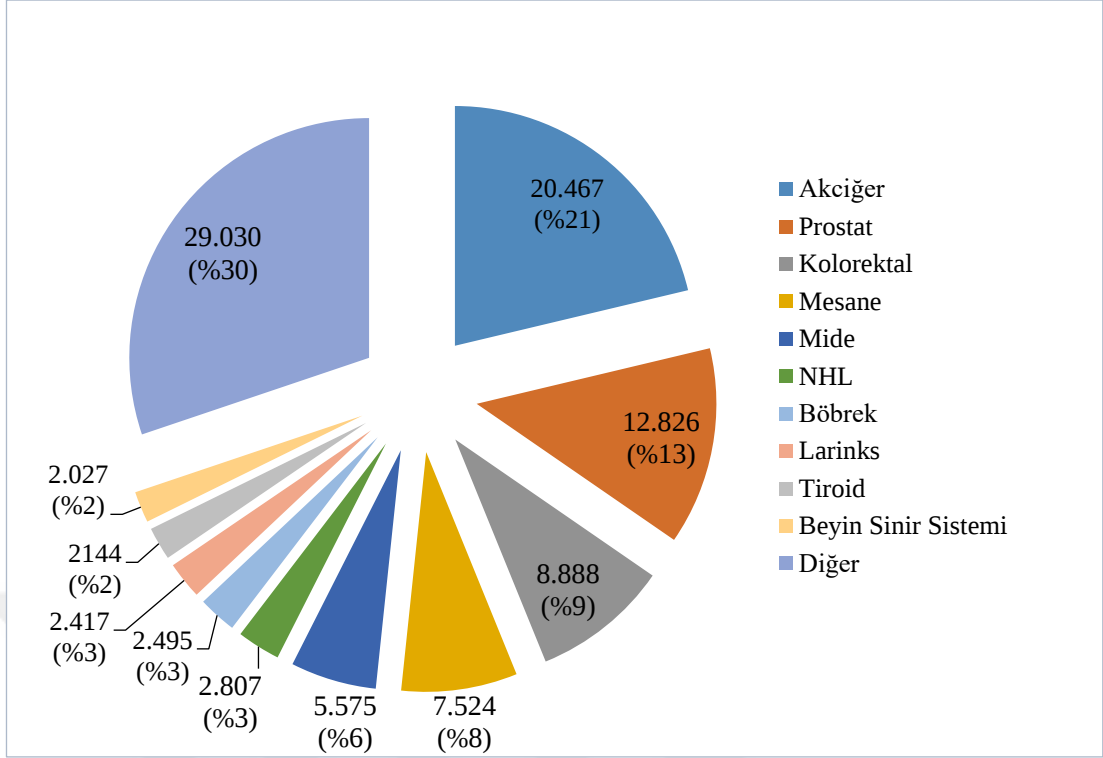
1.1.5. Kanser Görölme Sıklığına Etki Eden Faktörler

1.1.5.1. Yaş

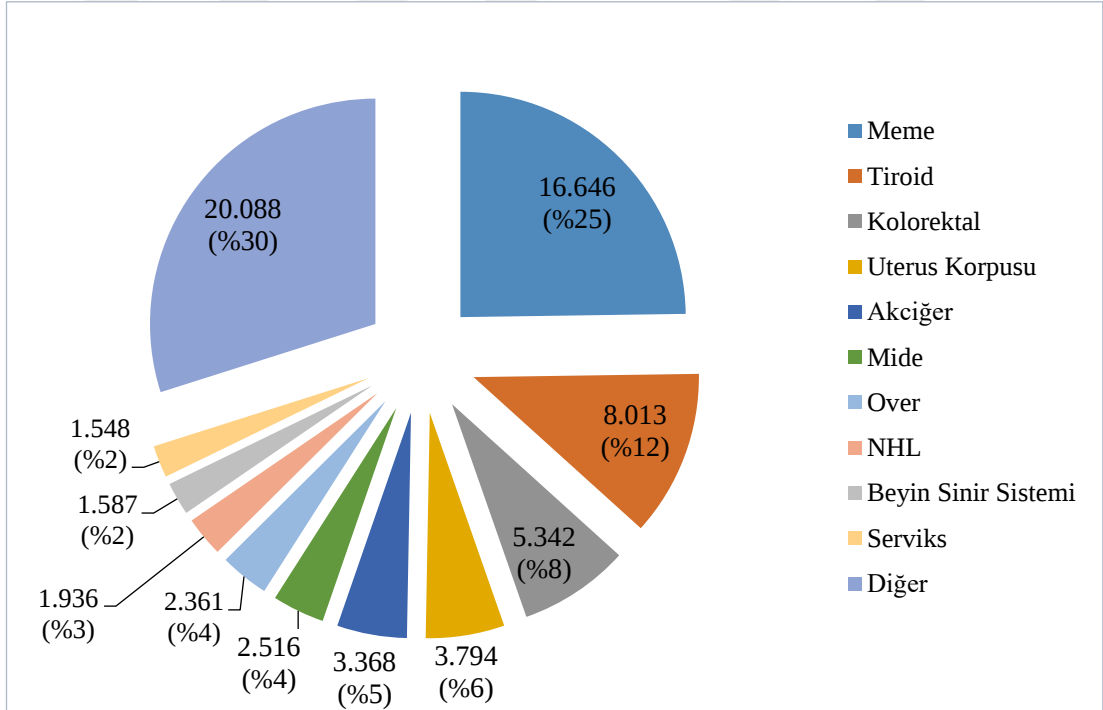
Yaş ilerledikçe birçok kanser tipinin insidansı da artış gösterir. 65 yaş ve üzerinde kansere bağlı ölümler kardiyovasküler nedenli ölümlerin ardından ikinci sıradadır. Amerikada 2000 yılında 1.250.000 civarında yeni kanser olgusu saptanmış ve tüm kanserlerin ortalama %80'inin 55 yaş ve üzerinde görüldüğü bildirilmiştir. Tümörlerin %50'si de 65 yaş üzerindeki kişilerde oluşur ve bu populasyon halen tüm nüfusun %15'idir ancak 2010 yılında bu oranın %50 dolayında olması beklenmektedir.

1.1.5.2. Cinsiyet

Kanser tipleri cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat kanseri (şekil 1.8.) iken kadınlarda en sık görülen kanser tipi meme kanseridir (şekil 1.9.)



Şekil 1.8. Erkeklerde en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları (Türkyılmaz ve ark., 2018)



Şekil 1.9. Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımları (Türkyılmaz ve ark., 2018)

1.1.6. Akciğer Kanseri

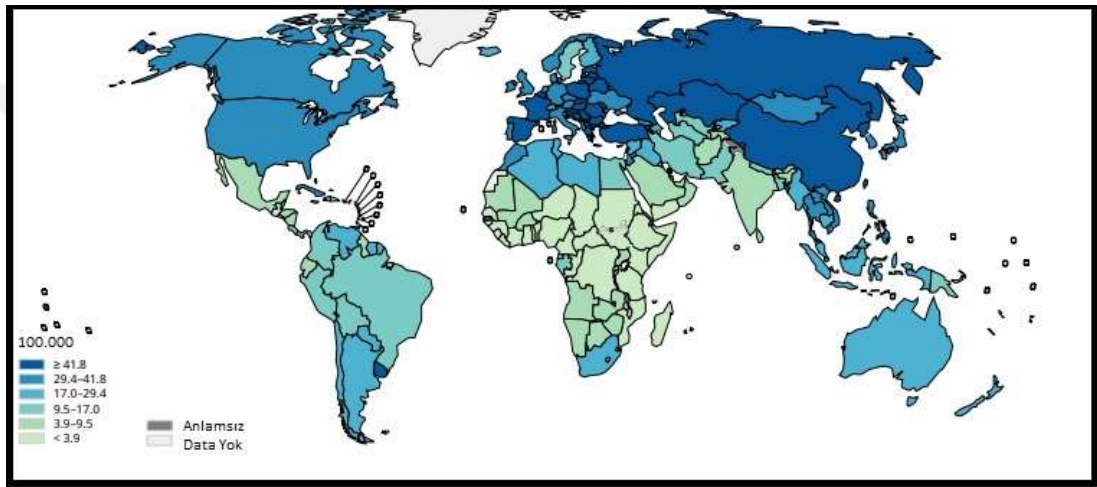
Akciğer kanseri günümüzde en yaygın görülen kanser tipidir ve batı ülkelerinde 20.yy boyunca insidansı giderek artmıştır. Çoğunlukla 50-70 yaşları arasında görülmektedir. Kötü bir prognozu vardır ve hastaların sadece %10-15'i, 5 yıl veya daha uzun bir süre yaşamaktadır. Prognoz kanserin hücre tipine ve klinik safhaya bağlıdır (Beadsmoore ve Screatton, 2003).

Kemoterapi, radyasyon tedavisi, cerrahi girişimler ve uygulamalardaki tüm gelişmelere rağmen, akciğer kanserli bireyler için en uzun yaşam süresi 5 yıldır. Bu düşük yaşam oranı için en önemli neden, pek çok akciğer kanserinin ileri evrede saptanmasıdır. Düşük yaşam oranının diğer bir nedeni; primer akciğer tümörünün eksik tedavi edildiği bireylerde yüksek sıklıkta ikincil tümörlerin ortaya çıkmasıdır (Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan bireylerde %2, Küçük hücreli akciğer kanseri olan bireylerde %4-%6)(Fossella, 2002).

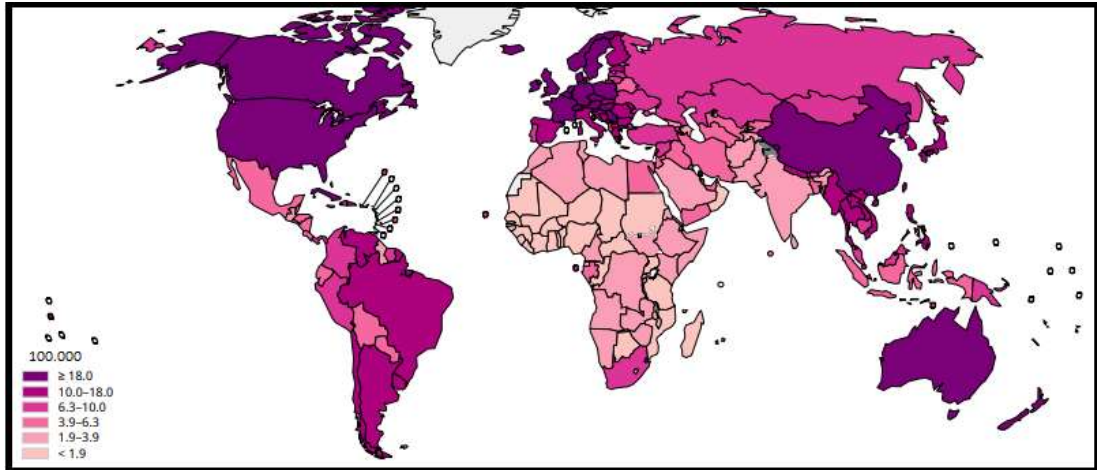
Akciğer kanserinin, karsinojenlere maruz kalma sonucunda oluşan, çok adımlı tümöröjenez sonucunda ortaya çıktığı, düşünülmektedir. Metastaz, invazyon, sürekli anjiogenez, hücre ölümünden kaçış, immortalizasyon ve hücre büyümesinde etkili düzenleyici genler, tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerdeki genetik-epigenetik değişiklikler, akciğer kanseri gelişimi ile ilgili moleküler olaylardır. Akciğer kanseri gelişimi, akciğerin özellikle genomik kararsızlığa neden olan karsinojenlere maruz kalması ile tetiklenir. Akciğer dokusundaki bu değişikliklerin direk ölçümü ve akciğer tümöröjenez yolları ile ilgili bilgiler, karsinojenlere maruz kalan bireylerde kanser riskini değerlendirmeye, erken teşhise, bireyler için en uygun tedavi yaklaşımını tanımlamaya yarar. Akciğer tümörlerinin moleküler özellikleri hakkındaki bilgiler, aynı zamanda hasar görmüş hücresel yollara yönlendirilerek tedaviye olanak sağlamaktadır (Fossella, 2002).

1.1.6.1. Dünya’da Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri içinde ilk sırada yer alan malignitedir. Yine DSÖ verilerine göre tüm dünyada kansere bağlı ölümler içinde en yüksek oran, her 5 kansere bağlı ölümün 1’inden sorumlu olan akciğer kanserine aittir (1.59 milyon ölüm, toplam kansere bağlı ölümlerin %19.4’ü). Dünya’da erkeklerde ve kadınlardaki kanser insidansı şekil 1.10. ve şekil 1.11. de gösterilmiştir (Ferlay ve ark., 2015).



Şekil 1.10. Dünya’da erkeklerde akciğer kanseri insidansı (Ferlay ve ark., 2015)



Şekil 1.11. Dünya’da kadınlarda akciğer kanseri insidansı (Ferlay ve ark., 2015)

1.1.6.2. Türkiye’de Akciğer Kanseri

Sağlık Bakanlığı’nın 2014 verilerine göre Türkiye’de akciğer kanseri tiplerinden en çok epidermoid (yassı hücreli) tipine rastlanmaktadır.

1.1.6.3. Akciğer Kanserinin Sınıflandırılması

1924’te Marchesani, akciğer kanserini, halen WHO (World Health Organization) sınıflandırmasında da geçerli olduğu şekliyle, skuamöz hücreli karsinoma, küçük hücreli karsinoma, adenokarsinoma ve büyük hücreli karsinoma olmak üzere 4 ana histolojik tip altında toplamıştır (Beadsmoore ve ark., 2003).

Akciğer karsinomları için 1999 WHO/IASLC (World Health Organization/International Association For The Study of Lung Cancer) sınıflandırması aşağıdaki gibidir;

- 1) Skuamöz Hücreli Karsinom
- 2) Küçük Hücreli Karsinom
- 3) Adenokarsinom
- 4) Büyük Hücreli Karsinom
- 5) Adenoskuamöz Hücreli Karsinom
- 6) Pleomorfik, Sarkomatoid ya da Sarkomatöz elemanlar içeren karsinomlar,

Çizelge 1.2. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin yüzde dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014)

Histolojik Tip (n=9713)		%
AKCİĞER (C34-C35)		97,2
	Küçük Hücreli Dışı	79,2
	<i>Yassı Hücreli</i>	37,5
	<i>Adenokarsinom</i>	43,8
	<i>Büyük Hücreli</i>	1,8
	<i>NOS</i>	16,8
	Küçük Hücreli	16,6
	Diğer*	4,2
MEZOTELYOMA (C45)		2,8

*Malign epitelial tümör, malign epitelyom, Mukoepidermoid karsinom, sarkom, malign soliter fibröz tümör, karsinosarkom

Akciğer karsinomlarının %90-95'i kadar büyük kısmında ilk 4 tip gözlenmektedir. Butiplerin insidansı ülkelere ve zamana göre farklılık göstermektedir. Avrupa ülkelerinin büyük bir çoğunluğunda; skuamöz hücreli karsinomun görülme sıklığı %40, adenokarsinom için %25, küçük hücreli karsinom (KHK) için %25, büyük hücreli karsinom için ise %10 olarak bildirilmektedir. Skuamöz hücreli karsinom ve KHK'lar çoğunlukla santral yerleşimli; adenokarsinomlar ve büyük hücreli karsinomlar ise çoğunlukla periferik yerleşimlidir. Tüm akciğer kanserlerinin %30'u skuamöz hücre grubundandır. Bunlar merkezi olarak yerleşmiştir ve çapı 4 cm'den büyüktür. Merkezi yerleşimleri nedeni ile segmental çöküntü yaygındır. Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %18'ini oluşturur. Büyük hacimli hilar ve mediastinal lenfadenopati yaygın olarak bulunur. Adenokarsinomalar; çapı 4cm'den daha az olan periferik tümörlerdir ve tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %31'ini oluştururlar. Adenokarsinomanın bir alt tipi olan bronşoalveolar hücreli karsinoma ise tüm akciğer kanserlerinin %2-10'unu oluşturur. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin yüzde dağılımı Çizelge 1.2. de gösterilmiştir.

1.1.6.3.1. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)

Tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturur. Yassı epidermoid (squamous), adeno ve büyük hücreli kanser olarak üç tipi vardır. Gelişme ve diğer organlara yayılma bakımından KHK'den daha yavaştır.

1.1.6.3.2. Epidermoid (Squamous) Karsinoma

Kanser, ince, yassı ve balık puluna benzer hücreler olan squamous hücrelerinde başlar. Skuamöz hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin %20-30'unu oluşturmaktadır. Sıklıkla sigara içimi ile yakın ilişkili, genellikle santral yerleşimli ve kaviteleşme gösterebilen akciğer kanseri türüdür (Rosado-de-Christenson ve ark., 1994).

1.1.6.3.3. Adenokarsinoma

Tüm akciğer kanserinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Diğer akciğer kanserleri tiplerinin aksine adenokarsinomlar ile sigara içimi arasında zayıf bir ilişki vardır ve sıklıkla sigara içmeyen kadın hastalarda görülür. Akciğerlerin mukus üreten bezlerinde oluşur ve akciğerin merkezinden çok dış kısımlarına yakın bölgelerinde ortaya çıkmaktadır. Yani glandular (salgı bezi) özellik gösteren hücrelerde başlar (Travis ve ark., 2011).

1.1.6.3.4. Büyük Hücre Karsinoma

Mikroskop altında bakıldığında geniş ve anormal görülen hücrelerde başlar (National Cancer Institute, 2005). En nadir görülen akciğer kanseri türüdür. Genellikle sigara tüketimi ile yakın ilişkili, hızlı büyüyen, erken metastaz yapan kötü prognozlu bir akciğer kanseri alt türüdür (Rosado-de-Christenson ve ark., 1994).

1.1.7. Akciğer Kanserine Neden Olan Faktörler

1.1.7.1. Çevresel

Sigara, puro, nargile gibi tütün mamullerinin içimi akciğer kanserinin bugün ispatlanmış olan en önemli risk faktörüdür. Bu ürünlerin dumanına maruz kalan insanlarda da az da olsa akciğer kanseri görülmektedir (Pierce ve ark. 1989). Asbest ile çalışanlarda normal popülasyona göre 7 misli akciğer kanseri riski artmaktadır. Uranyum parçalanırken oluşan Radon (Bazı madenler ve evlerde kullanılan yapı malzemeleri). Çalışma ortamındaki kanserojen maddeler (uranyum, inhale edilen arsenik, berilyum, vinil klorid, nikel krom, kömür, mustard gazı, klorometil eter, gazlar, dizel ürünleri)

Göreceli akciğer kanseri riski tütün tüketimi bırakıldıktan beş yıl sonra belirgin bir azalma göstermekte ve (tütün tüketimine devam edenlere oranla) zamanla daha da düşmektedir (şekil 1.12).



Şekil 1.12. Sigara bırakıldıktan sonra geçen süre ile akciğer kanseri göreceli riski arasındaki ilişki (Baron ve ark., 1996)

İyonlaştırıcı radyasyona maruziyetin akciğer kanseri riskini artırdığına işaret eden kesin bulgular vardır (IARC 2000). Atom bombası atılmasından sonra sağ kalanlar ve ankilozan spondilit veya meme kanseri nedeniyle radyoterapi tedavisi görmüş hastalarda akciğer kanseri riski bir dereceye kadar artmaktayken, göreceli

düşük radyasyon düzeylerine maruz kalan nükleer sanayi işçileri üzerinde yapılan çalışmalarda akciğer kanseri riskinin arttığına işaret eden herhangi bir bulguya ulaşılamamıştır. Radyoaktif radon ve radon bozunumuyla ortaya çıkan ürünlere maruz kalan yeraltında çalışan madencilerde akciğer kanseri riskinin anlamlı bir biçimde arttığı bulunmuştur. Risk, tahmin edilen kümülatif maruziyetle artmakta ve ulaşılan yaş ve maruziyetin son bulmasından sonra geçen zamanla ise azalmaktadır (Dünya Kanseri Raporu, 2008).

1.1.7.2. Genetik

Ailede bir akciğer kanseri öyküsünün bulunmasının bir risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Gen ayrıştırma (segregasyon) testleri, tütün tüketimiyle beraber bir ana genin aktarımının 60 yaşın altında teşhis edilen vakaların %50'sine açıklama getirebileceğini öne sürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bunu destekler nitelikte olup, ailesinde kanserli yakını olanlarda akciğer kanseri gelişme riski daha da artmaktadır. Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2,4 kat daha yüksek bulunmuştur. Yüksek risk taşıyan soylardan elde edilen toplu bir analiz, 6q23-25 kromozomunda bir tane esas yatkınlık lokusu belirlemiştir. Ayrıca tütün karsinojenlerinin metabolizması, DNA tamiri ve hücre döngüsü kontrolüne dahil olan düşük penetranslı genlerde bireysel akciğer kanserine yatkınlığı etkiliyor olabilir. Kısa süre önce üç tam genom eşleştirme projesi ile 15q25.1 kromozomunda, muhtemelen bir nikotin reseptör geni üzerinde bulunan bir yatkınlık işaretleyicisi belirlemiştir. Bu genin etkisinin tütün bağımlılığından bağımsız olup olmadığı henüz gösterilememiştir (Dünya Kanseri Raporu, 2008). 15. Kromozomda, nikotinik asetilkolin reseptörü alt birim genlerindeki mutasyonun akciğer kanserinden sorumlu olabileceği gösterilmiştir. Bu varyantın tek kopyasını taşıyanların (Avrupa'da 2 kişiden biri) akciğer kanserine yakalanma riski %30 artarken, her iki kopyayı taşıyanlarda (Avrupa'da her 10 kişiden biri) risk %80'ne çıkmaktadır (Hung ve ark., 2008).

1.2. İlaç Metabolizması

İlaçlar büyük ölçüde karaciğerde böbrekte gastrointestinal sistemde, ciltte ve akciğerde çeşitli enzimlerle metabolitlerine dönüşürler. Bu enzimler hücrenin endoplazmik retikulumunda ve sitozolde bulunur. İlaç metabolizması 2 sistemde incelenir:

Faz I reaksiyonları: yükseltgenme (oksidasyon), indirgenme (redüksiyon) ve hidroliz işlemlerini içerir. Endoplazmik retikulumdaki mikrozomal enzimlerle gerçekleşir.

Faz II reaksiyonları: glukronat veya sülfatla konjugasyon ve asetilasyon işlemleri gerçekleşir.

Birinci fazda lipitte çözünen ksenobiyotikler daha polar moleküller haline geçerler. İkinci fazda ise endojen maddelerle birleşen bu polar metabolitler inaktif şekilde eliminasyona uğrarlar. Faz I reaksiyonunu katalizleyen mikrozomal enzimler hücrenin endoplazmik retikulumunda yerleşmişlerdir. Bu mikrozomal enzimler, ancak lipid membranlara geçebilen lipofilik ksenobiyotikleri biyotransformasyona uğratırlar. Bu sistemde rol oynayan en önemli enzim sistemi ise sitokrom P-450 (CYP450) enzim sistemidir. CYP450 enzim sistemi; steroidler, prostaglandinler, yağ asitleri, lökotrienler ve diğer birçok doğal bileşiği olduğu gibi çevresel kirleticilerin, karsinojenlerin ve ilaçların da metabolizmasında rol alır.

CYP enzim sistemindeki proteinlerde kendine özgü bir absorbands spektrumu vardır. Endoplazmik retikulum veziküllerinden hazırlanmış süspansiyondan karbondioksit gazı geçirildikten sonra indükleyici ajan eklenince özel bir absorbands spektrumu elde edilir. Bu pigmentlere P450 adı, 450 nm'de absorbands gösterdiği için verilmiştir. Özel CYP450 formları 446 ile 452 nm arasında maksimum absorbands veren dalga boylarına sahiptir (Anonymous, 1983). Karaciğerde birçok CYP450 enzimi bulunmaktadır ve bu enzimler aminoasit dizilimindeki benzerlikler, sentezini kontrol eden gen aileleri veya substrat spesifikliğine göre sınıflandırılmaktadır.

Enzimler tarafından metabolize edilen lipofilik maddeler daha polar hidrofilik bileşiklere dönüşürler ve böylece vücuttan atılmaya elverişli hale gelirler. Metabolitler genelde ana molekülden daha az aktiftirler ancak aktif de olabilirler. Metabolitlerin toksik karsinojen veya teratojen olmaları da mümkündür. Metaboliti karsinojen olan bir maddeyi metabolize eden enzimin indüksiyonu veya bir nedenle hızlı çalışması da karsinojen etki yaratır (Vural, 2005).

Sitokrom P-450 enzimleri aminoasit sıralamasındaki benzerliklere göre alt ailelere ayrılırlar (Çizelge 1.3.). Alt gruplar büyük harflerle gösterilir (CYP3A) gibi. Her bir grup ise ayrı sayılarla gösterilir (CYP3A4 gibi). CYP3A'nın farklı formları araştırılmıştır (Burk ve Wojnowski,2004; Daly,2006). Sitokrom P450 enzimlerinin aminoasit dizilimlerinin benzerliği;

→%40'tan az ise farklı ailelere bölünürler;

CYP1, CYP2, CYP3...

→%40-55 arasında ise alt ailelere bölünürler;

CYP1A, CYP2A, CYP3A...

→%55'ten fazla ise;

CYP1A1, CYP1A2, CYP1A3...

Şeklinde sembolize edilirler.

Önemli CYP aileleri Çizelge 1.3. te gösterilmiştir.

Çizelge 1.3. Sitokrom P450 alt grupları

CYP1 Ailesi	CYP2 Ailesi	CYP3 Ailesi
CYP1A1	CYP2A6	CYP3A4
CYP1A2	CYP2A13	CYP3A7
CYP1B1	CYP2B6	CYP3A5
	CYP2C8	CYP3A43
	CYP2C9	
	CYP2C19	
	CYP2E1	
	CYP2D6	
	CYP2F1	
	CYP2J2	
	CYP2R1	
	CYP2S1	
	CYP2W1	

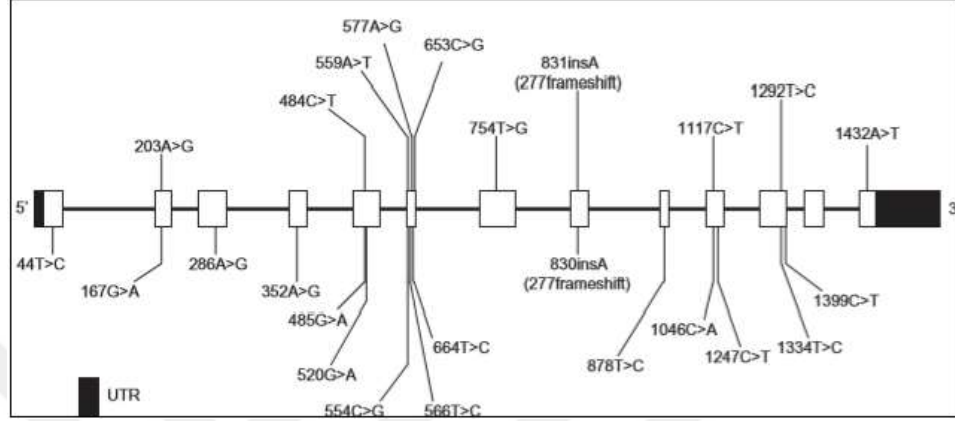
1.2.1. CYP3A4 ve Önemi

Geniş substrat seçicilikleri nedeniyle CYP3A enzimleri klinik olarak kullanılan tüm ilaçların yaklaşık %30-40'ının metabolizmasında büyük rol oynar (Evansand Relling,1999;Zangeretal.,2008). Bu ilaçlar tacrolimus, siklosporin A, eritromisin, ifosfamid, tamoksifen, benzodiazepinler, birçok statin grubu, antidepresanlar, opioidler gibi lipofilik ilaçlardır. CYP3A4 grubu ise çok iyi bir steroid hidroksilaz olduğundan testosteron, progesteron, kortzol ve safra asitleri gibi birçok endojen steroidlerin katabolizmasına rol oynar (Patkietal., 2003; Bodin et al.,2005).

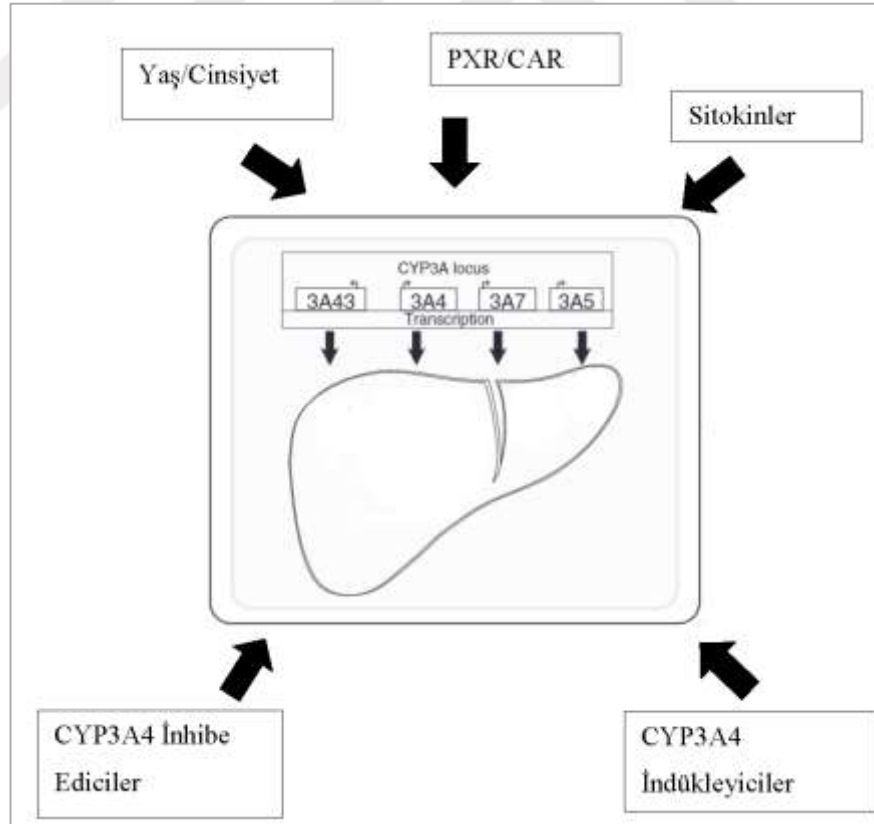
Sigarada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve nitrozamin, sitokrom P450 enzimi ile aktive olmakta ve genotoksik etkileri bu şekilde açığa çıkmaktadır. Özellikle CYP3A4 bu aktif metabolitlerin açığa çıkmasında önemli rol oynamaktadır (Piipari ve ark., 2000). Faz II enzimlerinden glutatyon S transferaz M1 enzimi ise, CYP'ler tarafından metabolize edilen PAH aktif metabolitlerinin detoksifikasyonunda önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada, glutatyon S-transferaz T1 eksikliğinin yoğun sigara tüketen kişilerde akciğer kanseri gelişme riski üç kat fazla bulunmuştur (Gronau ve ark., 2003).

CYP3A4, 7. kromozom üzerine yerleşmiştir (Şekil 1.13.)(Inoue ve ark., 1992). Yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı ve sitokin maruziyeti CYP3A4 aktivitesini etkileyen

unsurlardır. Genomik olarak aktivasyonu ise ksenobiotiklere yanıtı tetikleyen promotor bölgesine bağlanmaya eğilimi olan pregnan X reseptör ve CAR(constitutive androstane receptor) gibi nükleer reseptörlerin varlığıyla gerçekleşir (Werk ve Cascorbi, 2014). (Şekil 1.14)



Şekil 1.13. CYP3A4 tek nükleotid polimorfizmi



Şekil 1.14. CYP3A4 aktivitesini etkileyen unsurlar

İlaçlar aracılığı ile CYP3A4'ün indüklenmesi ilacın metabolizmasını veya indüklenmiş CYP3A4 için substrat fonksiyonu yapan diğer ilaçları stimüle edebilir. Bu durumda genellikle ilacın metabolizması hızlanır, vücuttan daha hızlı atılır ve metabolik olarak daha aktif formları oluşur. Bu şekilde CYP3A4 enzimini inhibe eden inhibitörler çizelge 1.4. de gösterilmiştir (YÜKSEL, 2001).

Çizelge 1.4. CYP3A4 İnhibitörleri ve İndükleyicileri

CYP3A4 İndükleyicileri	CYP3A4 İnhibitörleri
Deksametazon	Amiodaron
Fenilbutazon	Ritonavir
Fenitoin	Norfluoksetin
Fenobarbital	Anastrozol
Glukokortikoidler	Saquinavir
Karbamazepin	Omeprazol
Prednizon	Danazol
Primidon	İtrakonazol
Rifabutin	Paroksetin
Rifampisin	Delavirdin
Sulfonpirazon	Ketokonazol
Troglitazon	Propoksifen
	Dietiltiyokarbamat
	Kinidin
	Ranitidin
	Diltiazem
	Klaritromisin
	Sertindol
	Eritromisin
	Klotrimazol
	Sertralin
	Flukonazol
	Makrolidler
	Simetidin
	Fluoksetin
	Metronidazol
	Siprofloksasin
	Fluvoksamin
	Mibefradil
	Trioleandomisin
	Gestoden
	Mifepriston
	Troglitazon
	Greyfurt suyu
	Mikonazol
	Verapamil
	HIV proteaz inhibitörleri
	Nefazodon
	Zafirlukast
	İndinavir
	Nevirapin
	Zileuton
	Nelfinavir
	Nifedipin

İlacın genetik varyasyonlara bağlı olarak vücutta emilimi (yavaş-hızlı), metabolize edilmesi (yavaş-hızlı-çok hızlı), ilacın etki yeri reseptörleri, ilacın metabolitlerini atma yeteneğindeki farklılıklar ilaca olan yanıtın durumunu etkiler. Genetik varyasyon ilaca cevaptaki farklılıklar için temel oluşturur. İnsan genomu, üç milyar baz çifti ve 10 milyon tek nükleotid polimorfizmi içerir ve bunlardan on bin kadarı farmakogenetik ile ilgili polimorfizmlerdir. Faz I ve faz II enzimlerinin aktif bölgesindeki polimorfizm kaynaklı aminoasit değişimleri enzim aktivitesini değiştirerek ilaca yanıtı etkiler ve hücrenin transport sistemleri ve reseptörlerindeki polimorfizmler de aynı sonucu doğurur.

1.2.2. Tek Nükleotid Polimorfizmleri

Normal bir popülasyonda bir karakter için iki veya daha fazla fenotip bulunuyorsa ve fenotiplerden her biri popülasyonda %1'den daha fazla sıklıkta ise bu duruma genetik polimorfizm, bulunma sıklığı %1'den daha azsa genetik mutasyon adı verilir. Yani polimorfizmler tür içinde değişiklikler oluşmasını sağlayan genetik farklılıklardır. Polimorfizmler, zararsız ya da ılımlı mutasyonlar olarak tanımlanabilirler (Gonzalez, 1999).

Farklı popülasyonlarda polimorfizm sıklığı değişkendir. İnsan genomundaki genlerin birçoğu polimorfiktir. Yani aynı lokusta iki ya da daha çok farklı allel bulunabilir. Böylece bir popülasyonda farklı allellere bağlı olarak genetik olarak belirlenmiş iki veya daha çok alternatif fenotip görülebilir. Genetik çeşitlilik oranının yüksek olması nedeniyle 2 farklı insanın, tek yumurta ikizleri hariç, genetik olarak tamamen birbirinin aynı olması mümkün değildir (Wang ve ark., 1998).

1.2.2.1 CYP3A4 Polimorfizmleri ve Önemi

CYP3A4 enzimi de polimorfiktir ve allelleri Çizelge 1.5. te belirtilmiştir. İlk olarak tanımlanmış olan CYP3A4 polimorfizmi, en çok beyaz popülasyonlarda görülen (~% -2-9) yüksek frekanslarda meydana gelen proksimal promotör varyantı olan *CYP3A4*1B* (-392A> G, rs2740574) dir.

Çizelge 1.5. CYP3A4 Allelleri

Allel	Protein	Nükleotid değişimi		Kaynak
CYP3A4 *1A	CYP3A 4.1			<u>Gonzalez et al, 1988</u>
CYP3A4 *1B	CYP3A 4.1	-392A>G		<u>Rebbeck et al, 1998</u> <u>Westlind et al, 1999</u>
CYP3A4 *1C	CYP3A 4.1	-444T>G		<u>Kuehl el al, 2001</u>
CYP3A4 *1D	CYP3A 4.1	-62C>A		<u>Kuehl el al, 2001</u>
CYP3A4 *1E	CYP3A 4.1	-369T>A		<u>Hamzeiy et al, 2002</u>
CYP3A4 *1F	CYP3A 4.1	-747C>G		
CYP3A4 *1G	CYP3A 4.1	20230G>A		<u>Hamzeiy et al, 2002</u>
CYP3A4 *1H	CYP3A 4.1	20230G>A; 26206C>A		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1J	CYP3A 4.1	6077A>G		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1K	CYP3A 4.1	-655A>G		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1L	CYP3A 4.1	-630A>G		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1M	CYP3A 4.1	-156C>A		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1N	CYP3A 4.1	14200T>G		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1P	CYP3A 4.1	15727G>A		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1Q	CYP3A 4.1	15809T>C		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1R	CYP3A 4.1	16775A>G		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1S	CYP3A 4.1	17815_1781 6delAT		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *1T	CYP3A 4.1	26013T>C		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>

Çizelge 1.5. Devam

CYP3A4 *2	CYP3A 4.2	<u>15713T>C</u>		<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *3	CYP3A 4.3	<u>23171T>C</u>		<u>Sata et al, 2000</u>
CYP3A4 *4	CYP3A 4.4	<u>13871A>G</u>		<u>Sata et al, 2000</u>
CYP3A4 *5	CYP3A 4.5	<u>15702C>G</u>		<u>Hsieh et al, 2001</u>
CYP3A4 *6		<u>17661_17662insA</u>		<u>Hsieh et al, 2001</u>
CYP3A4 *7	CYP3A 4.7	<u>6004G>A</u>	<u>Eiselt et al, 2001</u>	<u>Hsieh et al, 2001</u>
CYP3A4 *8	CYP3A 4.8	<u>389G>A</u>	<u>13908G>A</u>	<u>Eiselt et al, 2001</u>
CYP3A4 *9	CYP3A 4.9	<u>508G>A</u>	<u>14292G>A</u>	<u>Eiselt et al, 2001</u>
CYP3A4 *10	CYP3A 4.10	<u>520G>C</u>	<u>14304G>C</u>	<u>Eiselt et al, 2001</u>
CYP3A4 *11	CYP3A 4.11	<u>1088C>T</u>	<u>21867C>T</u>	<u>Eiselt et al, 2001</u> <u>Murayama et al., 2002</u>
CYP3A4 *12	CYP3A 4.12	<u>1117C>T</u>	<u>21896C>T</u>	<u>Eiselt et al, 2001</u>
CYP3A4 *13	CYP3A 4.13	<u>1247C>T</u>	<u>22026C>T</u>	<u>Eiselt et al, 2001</u>
CYP3A4 *14	CYP3A 4.14	<u>44T>C</u>	<u>44 T>C</u>	<u>Lamba et al, 2002</u>
CYP3A4 *15A	CYP3A 4.15	<u>485G>A</u>	<u>14269G>A</u>	<u>Lamba et al, 2002</u>
CYP3A4 *15B	CYP3A 4.15	<u>485G>A</u>	<u>-845_-844insATGGAG TGA; = 392A>G; 14269G>A</u>	<u>Hamzeiy et al, 2002</u>
CYP3A4 *16A	CYP3A 4.16	<u>554C>G</u>	<u>15603C>G</u>	<u>Lamba et al, 2002</u> <u>Murayama et al., 2002</u>

Çizelge 1.5. Devam

CYP3A4 *16B	CYP3A 4.16	<u>554C>G</u>	15603C>G; 2023 0G>A	<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
				<u>Murayama et al., 2002</u>
CYP3A4 *17	CYP3A 4.17	<u>566T>C</u>	<u>15615T>C</u>	<u>Dai et al, 2001</u>
CYP3A4 *18A	CYP3A 4.18	<u>878T>C</u>	<u>20070T>C</u>	<u>Dai et al, 2001</u>
				<u>Kang et al., 2008</u>
CYP3A4 *18B	CYP3A 4.18	<u>878T>C</u>	20070T>C; 20230 G>A	<u>Fukushima-Uesaka et al, 2004</u>
CYP3A4 *19	CYP3A 4.19	<u>1399C>T</u>	23237C>T; 20230 G>A	<u>Dai et al, 2001</u>
CYP3A4 *20		<u>1461 1462i nsA</u>	<u>25889 25890insA</u>	<u>Westlind-Johnsson et al., 2006</u>
CYP3A4 *21	CYP3A 4.21	956A>G	20148A>G	<u>Zhou et al., 2011</u>
CYP3A4 *22	CYP3A 4.1		<u>15389C>T</u>	<u>Wang et al., 2011</u>
				<u>Elens et al., 2011a</u>
				<u>Elens et al., 2011b</u>
CYP3A4 *23	CYP3A 4.23	<u>484C>T</u>	- 392A>G; 14268C >T; 15753T>G; 2 0230G>A; 25721 A>G	<u>Drögemöller et al., 2013</u>
CYP3A4 *24	CYP3A 4.24	<u>600A>T</u>	- 392A>G; 15649A >T; 15753T>G; 2 0230G>A; 25721 A>G	<u>Drögemöller et al., 2013</u>
CYP3A4 *25				
CYP3A4 *26		<u>802C>T</u>	<u>17633C>T</u>	<u>Werk et al., 2014</u>
CYP3A4 *27				
CYP3A4 *28	CYP3A 4.28		64 C>G; 15977C; 16977C>T	<u>Hu et al., 2017</u>

Çizelge 1.5. Devam

<i>CYP3A4</i> *29	CYP3A 4.29		13856T>A	Hu et al., 2017
<i>CYP3A4</i> *30	CYP3A 4.30		13907C>T; 15977C>T	Hu et al., 2017
<i>CYP3A4</i> *31	CYP3A 4.31		20164C>A	Hu et al., 2017
<i>CYP3A4</i> *32	CYP3A 4.32		20196T>C	Hu et al., 2017
<i>CYP3A4</i> *33	CYP3A 4.33		21887G>T	Hu et al., 2017

Bu tek nükleotid polimorfizminin (SNP: single nucleotid polymorphism) başlangıçta prostat kanserinde daha yüksek tümör derecesi ve evresi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (Rebbeck et al., 1998). *CYP3A4*1B*'nin ileri hastalık belirteçleri ile ilişkisi, birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (Keshava et al., 2004; Perera et al., 2009). *CYP3A4*1B* mutant allel frekansları etnik farklılıklar da göstermektedir. Beyaz ırkta %3,6-9,6 Afrikalı Amerikalılarda % 48-80, İspanyollarda % 9,3-10,7, Suudilerde % 8,9, Ganalılarda % 69 ve Han Çinlilerinde % 97 olarak bildirilmektedir. (Keshava ve ark., 2004).

CYP3A4 aynı zamanda testosteron metabolizmasında rol alır ve 6 β , 2 β ve 15 β hidroksilasyonunu katalize eder (Huang ve ark., 1998, Waxman ve ark., 1988). Bu nedenle *CYP3A4*1B*'nin yüksek aktivitesi testosteron seviyesini orantısız bir şekilde yükselterek östradiol:testosteron oranını arttırabilir. Erken ergenlikle sonuçlanabilecek bu durum meme gelişimi döneminde memenin çevresel karsinojenlere duyarlı bir döneme girmesine sebep olur. Bu nedenle *CYP3A4*1B* alleli meme kanseri için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Aynı allelin Afrikan Amerikanlarda prostat kanseri için risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (Paris ve ark., 1999).

En sık görülen CYP3A4 alleli ise intron 6 C>T dönüşümü ile karakterize olan ve in vivo enzim aktivitesini azaltan CYP3A4*22 (rs35599367) allelidir. CYP3A4*22 allel frekansı beyaz ırkda % 8, Asya ve Afrika ırkında ise %4 oranındadır (Tavira ve ark., 2013).

1.3. Kemoterapi

Kemoterapi; kanser hücrelerini yok etmek için antineoplastik ajanların tek veya birlikte kullanıldığı tedavi şeklidir. Cerrahi ve ışın tedavisi ile birlikte tümör tedavisinin çok önemli bir parçasıdır. Kemoterapi ile tümör hücreleri öldürülür veya tümörün büyümesi durdurulmaya çalışılır. Bazen tek, bazen birkaç ilaç çeşitli yollarla verilerek uygulanır. Tümörün cinsine ve hastanın özelliklerine göre değişik nedenlerle kemoterapi uygulanabilir.

- Tümörü tamamen yok etmek ve hastayı iyileştirmek için,
- Tümörün yayılmasını ve tekrarlamasını engellemek için,
- Tümörün büyümesini durdurmak veya yavaşlatmak için,
- Tümörün sebep olduğu belirtileri yok etmek için kemoterapi uygulanır.

Etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen bazı durumlarda tümörü tamamen yok edemeyip sadece belirtilerini düzelterek rahat yaşamayı sağlayabilir. Bazı tümörlerde tek tedavi yöntemi kemoterapidir. Diğerlerinde ise kemoterapi diğer tedavilerle (cerrahi ve radyoterapi) peş peşe veya eş zamanlı olarak uygulanır. Örneğin ameliyat öncesinde tümörü küçültmek amacıyla, veya ameliyattan sonra yayılmasını ve tekrarlamasını önlemek için kemoterapi yapılabilir.

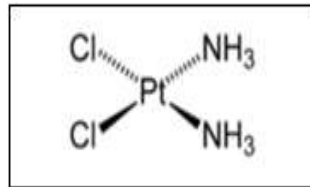
1.3.1. Akciğer Kanserinde Kullanılan Kemoterapi İlaçları

1.3.1.1. Sisplatin

Sisplatin (CP), cis-diamminedchloroplatinum II ağır bir metal olan platin (Pt) içeren güçlü bir antineoplastik ajandır (Borch ve Pleasants, 1979). Sıvı ortamda Pt elektrotlar aracılığıyla oluşturulan elektriksel alanın *Escherichia coli* çoğalması üzerindeki etkisini incelemek üzere yapılan deneyler sırasında, elektrottan sıvıya geçen platin türevlerinin antibakteriyel ve antineoplastik etki yaptıkları tesadüfen farkedilmiştir.

Platinin de içinde bulunduğu VIII. grup metallerin nötral kompleksleri antitümör ve karsinojenik etki gücüne sahiptir. Aralarında en etkin olan Pt kompleksleridir ve CP de bunlardan biridir. Bu bileşikler selektif ve spesifik olarak hücre çoğalmasını inhibe ederler ve ayrıca antibakteriyel özellikleri de mevcuttur (Chirino ve Pedraza-Chaverri, 2009).

Platin grubu taşıyan kematerapötikler, Amerikan Gıda ve ilaç idaresi (FDA) tarafından onaylanan 6 sınıf kemoterapötikten biridir. CP'in antikanser aktivitesi, DNA çift sarmalında sarmal içi çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engelleyen bir komplekse dönüşmesinden, yani DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yapmasından ileri gelir (Şekil 1.15). Böylece CP, tümör hücresinde DNA biyosentezini inhibe eder.

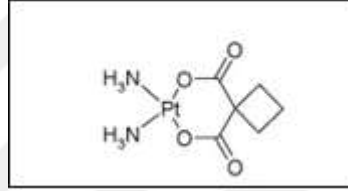


Şekil 1.15. Sisplatin yapısı

1.3.1.2. Karboplatin

Karboplatinin piyasa adı paraplatin'dir ve sisplatindeki klor atomlarının oksijen atomlarına dönüşmüş olmasıyla oluşmuştur. DNA'da adenin ve guanine bağlanarak DNA sentezi ve transkripsiyonun inhibisyonu ile hücre bölünmesini bloke eder. Ana bileşik olan sisplatine kıyasla daha az yan etkiye sahiptir ve bu nedenle klinik tedavide daha çok tercih sebebidir. Karboplatinin moleküler yapısı Şekil 1.16'da gösterilmiştir.

Küçük hücreli akciğer kanserinde sisplatin ve karboplatine verilen yanıt oranları fazladır (Takahashi ve ark., 1986; Takahashi ve ark., 1987).



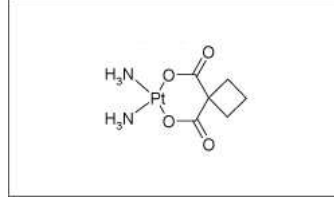
Şekil 1.16. Karboplatin yapısı

1.3.1.3. Etoposid

Etoposid; Toposar, VePesid ve Lastet olarak da bilinen antikanser ilaçtır ve bir bitki alkaloididir.

Etoposid için ana hedef topoizomeraaz II enzimidir. DNA-Topoizomeraaz II kompleksini stabilize ederek DNA çift ipliğinin birbirinden ayrılmasını engeller. Böylece DNA replikasyonu engellenir ve kanser hücrelerinin çoğalması durdurulur (Franks ve ark., 2003).

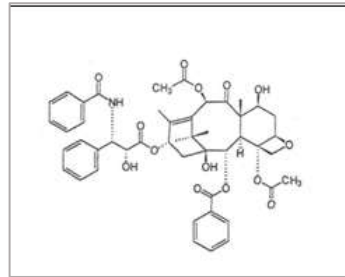
Bu DNA sentezi hatalarına neden olur ve kanser hücrelerini apoptoza götürür. Etoposidin moleküler yapısı şekil 1.17. de gösterilmiştir.



Şekil 1.17. Etoposid yapısı

1.3.1.4. Paklitaksel

Paklitaksel, piyasada Taxol olarak bilinen antimitotik (mitozu engelleyen) antikanser ajanıdır. Paklitaksel mekanizmasında hücredeki mikrotübüller hedef alınır. Antitümör etkisini, mikrotübüllerin toplanmasını arttırarak ve depolimerizasyonunu önleyerek stabil mikrotübül toplulukları oluşturmak suretiyle göstermektedir. Yüksek konsantrasyonda paklitaksel G2/M fazında mitotik arreste sebep olur. Düşük konsantrasyonda ise G0 ve G1/S fazında apoptozu indükler. Paklitakselin moleküler yapısı şekil 1.18. te gösterilmiştir.



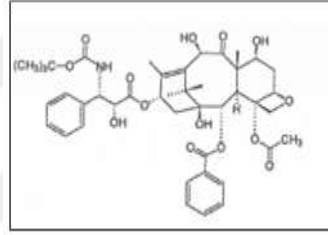
Şekil 1.18. Paklitaksel Yapısı

Meme, over, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve baş-boyun kanserlerinde tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Daha önce hiç tedavi almayan hastalarda paklitaksel ile % 21-24 oranında tedavi sağlanmıştır. Akciğer kanserlerinin tedavisinde standart kabul edilen sisplatin+etoposid ile sisplatinin beraber yüksek (250

mg/m²) ve düşük doz (135 mg/m²) paklitaksel kullanılması karşılaştırılmıştır. Her iki dozda da paklitaksel standart tedaviden daha etkili bulunmuştur .

1.3.1.5. Dosetaksel

Dosetaksel, paklitakselin yarı sentetik türevidir. Dosetakselin oluşturduğu mikrotubul, paklitakselin meydana getirdiğinden daha büyüktür. Dosetaksel, paklitaksel'e göre hücre içine daha hızlı alınır ve hücre içinde daha uzun süre kalır. Bu özelliklerinden dolayı in vivo ve in vitro antitümör aktivite çalışmalarında dosetaksel'in paklitaksel'e göre 2-4 kat daha kuvvetli olduğu görülmüştür. Dosetakselin kimyasal yapısı şekil 1.19. da verilmiştir.

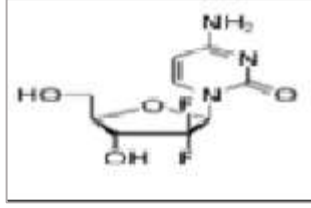


Şekil 1.19. Dosetaksel

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda Dosetaksel'in 100 mg/m² dozu ile faz IV'de kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda % 38 oranında cevap verdiği gözlenmiştir.

1.3.1.6. Gemcitabin

Gemcitabin pirimidin antimetaboliti olarak görev alan bir antikanser ajanıdır. Bu molekül, ribonukleotid redüktaz enziminin (RNR) aktif bölgesine bağlanır ve enzim inaktive edilir. RNR inhibe olduğunda DNA replikasyonu ve tamiri için gerekli deoksiribonükleotitleri üretilemediği için hücre apoptoza gider.

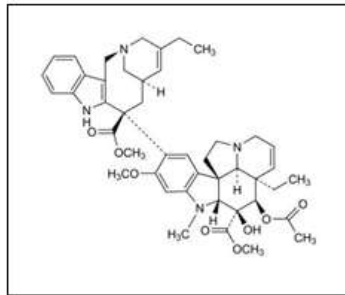


Şekil 1.20. Gemcitabin yapısı

Gemsitabin, bir çok kanser tipinde (mesane, pankreas, akciğer, meme) solid tümör tedavisinde rol oynar. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. 400 hasta üzerinde yapılan faz II çalışmada gemsitabinin ortalama yanıtın 26 haftadan 49 haftaya çıktığı, ortalama yaşam süresinin ise 34 haftaya çıktığı gözlenmiştir. Gemsitabin'in moleküler yapısı şekil 1.20. de gösterilmiştir.

1.3.1.7. Vinorelbin

Mikrotübül dinamiğini baskıladığı bilinen yaygın olarak kullanılan ilaçların bir grubu vinka alkaloidleridir. Bu moleküller, mikrotübül stabilitesini bozarak, metafaz anafaz geçişini engeller. Mitoz bölünmenin bu şekilde baskılanması apoptozu uyarır. Bir vinka alkaloidi olan vinorelbin çeşitli kanserlerde kemoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır. Vinorelbinin moleküler yapısı şekil 1.21 de gösterilmiştir.



Şekil 1.21. Vinorelbin yapısı

Vinorelbinin sisplatin ile beraber akciğer kanseri tedavisinde kullanıldığında hayatta kalma oranını %30-35 arttırmaktadır (Kayaalp, 2000).

1.3.2. Akciğer Kanserinde Kombine İlaç Tedavisi

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde platin grubu ilaçlar üçüncü jenerasyon sitotoksik ilaçlar (gemsitabin, vinorelbin, dosetaksel, paklitaksel) ile kombine edilebilir. Sisplatin ile 3. jenerasyon sitotoksik ilaç kombinasyonlarında daha yüksek yanıt hızı ve daha iyi sağkalım; karboplatin ile daha az nefrotoksisite ve nörotoksisite ile birlikte daha sık trombositopeni bildirilmektedir. Küçük hücre akciğer kanseri tipinde ise ilk basamak tedavi olarak sisplatin/etoposid kombinasyonu kullanılmaktadır. (Çizelge 1.6.)

Çizelge 1.6. Kemoterapi Protokolleri

<u>Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri</u>
Δ Birinci Basamak Tedavi
• Etoposid+Sisplatin
• Vinorelbin+Sisplatin
• Gemsitabin+Sisplatin
• Paklitaksel+Sisplatin
Δ İkinci Basamak Tedavi
• Dosetaksel
<u>Küçük Hücreli Akciğer Kanseri</u>
Δ Birinci Basamak Tedavi
• Etoposid+Sisplatin
• Siklofosfamid+Doksorubisin+Vinkristin veya Etoposid
Δ İkinci Basamak Tedavi
• Topotekan

1.3.3. Akciğer Kanserinde Yeni Tedavi Yaklaşımları

Özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I ve Evre II’de ana tedavi yöntemi cerrahidir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise, ana tedavi yöntemi eşzamanlı kemoradyoterapi verilmesidir. Eğer hedeflenebilir mutasyon yoksa Platin bazlı sistemik kemoterapi kullanılmaktadır. Kombinasyon kemoterapi destek tedavi veya

tek ajanlı tedavi ile kıyaslandığında sağkalımı uzatır. Sisplatin bazlı rejimler, nonplatin veya karboplatinli rejimlerden daha etkindir (Yurdakul ve ark., 2015). Ancak sisplatin daha fazla nonhematolojik toksisiteye neden olduğu için daha az tercih edilmektedir. Devamında idame tedavi verilmesi ise sağkalımı uzatmaktadır (Gaga ve ark., 2013).

Hedeflenebilir mutasyonunda ise platin bazlı tedavi sonrası progrese olan hastalarda ikinci seride dosetaksel, pemetrekset ve erlotinib verilmesi standart seçeneklerdir. Yeni bir tedavi modalitesi olan ve immün sistemin tümöre karşı olan toleransını önleyen immünoonkolojik tedavi yaklaşımının (anti PD-1 ve anti PD-L1 monoklonal antikorları) sağkalım süresi ve yan etki profili açısından kemoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. Bu tedavilere yanıt veren hastalarda kemoterapilerden farklı olarak, yanıt uzun süreli olabilmektedir. Bu tedaviler histolojiden bağımsız olarak etkililik göstermektedir. İmmünolojik kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikorlarla yapılan tamamlanmış veya devam etmekte olan klinik çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin; PD-1'in ligandı olan PDL-1'e karşı geliştirilen MPDL-3280A monoklonal antikoruna Faz I çalışmasında KHDAK'de %22'ye varan ve uzun süreli olan tümör yanıtı sağlamış ve altı aylık progresyonsuz sağkalım oranı %46 olarak saptanmıştır (Topalian ve ark., 2012). Kemoterapi kılavuzlarının büyük çoğunluğunda birinci-basamak kemoterapinin başarısız olduğu evre III/IV KHDAK hastalarında dosetaksel veya pemetrexedi önerilmektedir (D'addario ve ark., 2009)

1.4. İlaç Direnci

Antineoplastik ajanlara karşı primer veya sonradan gelişen direnç oluşumunda tümör hücrelerinin kanser ilacına karşı direnci en önemli etkidir. Ayrıca tümör hücrelerinin proliferatif durumu ve tümörün çevre faktörleriyle ilişkisi gibi faktörler de ilaç direncinden sorumludur. Klinik uygulamalardaki ilaca yanıtın önündeki en önemli engellerden biri tedavi sırasında ilaca dirençli hücre popülasyonunun seleksiyonudur.

Antineoplastik ilaçlara karşı dirençten sorumlu olan mekanizmalar şu şekildedir;

→Sitotoksik ilacın aktif hale gelmesi için kanser hücresi içine girmesi ya da aktif metabolite girmesi gerekmektedir

→Hücre içerisindeyken hedef dokuya ulaştıktan sonra metabolik olarak inaktive olmamalı, kimyasal olarak inaktive olmamalı ve hücre hızlıca atılmamalıdır

→Hücredeki hedef dokuya ulaştığında kanser hücresi sitotoksik molekülü değiştirmemeli, hedefi tamir edememeli ve apoptoz mekanizmasını tam olarak çalışmalıdır.

Kanser hastalarının kemoterapiye verdikleri yanıtın anlamlı olması ve hastaların daha uzun süre hayatta kalmaları için antikanser ajanlara karşı geliştirilen direncin mekanizmalarının belirlenmesi gerekmektedir (Broxterman ve ark., 2001). Sitostatiklere karşı direnç oluşumunda rol oynayan mekanizmalar Çizelge 1.7. da belirtilmiştir.

Çizelge 1.7. Sitostatiklere karşı direnç oluşumunda rol oynayan mekanizmalar

Mekanizma İlaçlar
Hücreye alımında azalma ◇ Sisplatin ◇ Alkilleyiciler
Hücreden atılımda artma ◇ Vinka alkaloidleri ◇ Etoposid ◇ Taksanlar
İlaç aktivasyonunda azalma ◇ Antimetabolitler
İlaç katabolizmasında artma ◇ Antimetabolitler
Hedef enzimde artma veya azalma ◇ Topoizomeraz inhibitörleri
Hedef enzim yapısında değişiklik ◇ Topoizomeraz inhibitörleri

Çizelge 1.7. Devam

Sülfhidril gruplarının bağlanmasıyla ◊Sisplatin İnaktivasyon (glutatyon gibi) ◊Alkilleyiciler
Apoptoz oluşumunda azalma ◊ Sisplatin ◊ Etoposid ◊ Alkilleyiciler

İlaç direncinde rol oynayan mekanizmalarının çoğunluğunun genetik kökenli olduğunu destekleyen veriler bulunmaktadır;

- İlaça direnç gösteren hücrelerin tüm özellikleri kanser hücreleri seleksiyona uğramasa bile katısal geçiş gösterirler
- Gen mutasyonu veya amplifikasyonunu arttıran bazı ilaçlarla temas olduğunda ilaca dirençli hücrelerin oluşumu artmaktadır. Bu durumda ilaca karşı direnç hızlanmaktadır.

1.5. CYP3A4 Polimorfizmleri ve Kanser Riski Üzerine Etkisiyle İlgili Yapılan Çalışmalar

Yapılan çalışmalarda *CYP3A4*1B* ve kanser oluşumu irdelenmiştir. Kafkas ve Afrikan Amerikalılarda yapılan bir çalışmada G alleli taşıyan ya da GG genotipine (AG+GG) sahip bireylerin prostat kanseri olma riskinin arttığı saptanmıştır (Kuehl ve ark., 2001). Çin’deki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise *CYP3A4*1B* allelinin meme kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır (Zheng ve ark., 2001). Amerika’da ergenlik dönemindeki kadınlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ise *CYP3A4*1B* allelinin meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kadlubar ve ark., 2003). Bunun dışında lösemi, mide kanseri, kolorektal kanser, karaciğer kanseri ve CYP3A4 polimorfizmleri ile ilişki gözlenmemiştir (Keshava ve ark., 2004).

1.6. CYP3A4 Polimorfizmlerinin Akciğer Kanseri Riski Üzerine Etkisiyle İlgili Yapılan Çalışmalar

Bu çalışmalar daha çok KHDAK hastaların çoğunlukta olduğu akciğer kanserinde değişik toplumlarda yapılmıştır. Çeşitli toplumlarda *CYP3A4*1B* polimorfizmi ile yapılan çalışmalarda heterozigot veya mutant allelin akciğer kanser riskini anlamlı ölçüde arttırmadığı gösterilmiştir. *CYP3A4*1B* allelinin Bangladeş toplumunda varyant allel (*1A/1B+*1B/1B) taşıyan bireylerin akciğer kanseri geliştirme oranı anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (Çizelge 1.8.)(Islam ve ark., 2014).

Çizelge 1.8. Çeşitli Toplumlarda *CYP3A4*1B* Polimorfizmi İle Akciğer Kanseri İlişkisi

Toplum	<i>CYP3A4*1B</i>	Kontrol	Vaka OR	(%95 GA)	p n (%)
Bangladeş	*1A/*1A	99.14	97.17	1	
	*1A/*1B+ *1B/*1B		0.86	2.83 (0.34-32.71)	0.271
Kafkas	*1A/*1A	94.4	92.3	1	
	*1A/*1B+ *1B/*1B	5.6	7.7	1.31	0.31

Ayrıca klinik veriler *CYP3A4*1B* polimorfizmi ile kanser riski arasında ilişkiyi de göstermiştir. (Dally ve ark., 2003). *CYP3A4*1B* polimorfizminin küçük hücreli akciğer riskini arttırdığını göstermişlerdir.

1.7. CYP3A4 Polimorfizmlerinin Akciğer Kanserinde Kemoterapiye Yanıt ve Sağ Kalım Üzerine Etkisiyle İlgili Yapılan Çalışmalar

CYP3A4 polimorfizmlerinin kemoterapiye yanıt veya yaşam süreleriyle ilişkisinin irdelendiği iki çalışmadan birinde *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin platin bazlı kemoterapi alan over kanserli hastalarda kemoterapiye yanıt ve yaşam süreleri üzerine etkileri incelenmiştir (Assis ve ark., 2013). *CYP3A4*1B* AA genotipe sahip hastaların G taşıyıcı genotiplerine oranla ve *CYP3A4*1B* AA ile birlikte *CYP3A4*22* T taşıyıcı genotipine sahip hastaların ise

*CYP3A4*1B* G taşıyıcı ile birlikte *CYP3A4*22* CC genotipine sahip hastalara oranla daha uzun yaşadıklarını saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise *CYP3A4*1B* polimorfizminin akciğer dahil çeşitli kanser hastalarında kemoterapiye yanıtları üzerine etkileri incelenmiştir. Ancak az sayıda ve histolojisi belirtilmemiş akciğer kanseri hastaları ile mide, baş ve boyun ile özafagus kanseri hastaların gen polimorfizmi ve klinik sonuçlarını birleştirilerek değerlendirilen bu çalışmada *CYP3A4*1B* polimorfizmi ile dosetaksel ile birlikte sisplatin doxorubusin, ifosfamid ve kapesitabin alan hastalarda kemoterapiye yanıt arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Choi ve ark., 2015)

1.8. Çalışmanın Amacı

Akciğer kanseri özellikle erkeklerde dünyada görülen en sık kanser türüdür ve kanser kaynaklı ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Benzer durum Türkiye’de de gözlenmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Verileri, 1999). Akciğer kanser olan hastaların üçte ikisi ameliyat edilemeyen lezyonlara sahiptirler. Bu hastalara ağır kemoterapi uygulansa bile çoğu bir yıl içinde hayatını kaybetmektedir. Özellikle kanser olgularının % 80-85’ini oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda kemoterapiye yanıt % 30-50 gibi çok düşük düzeydedir (Bai ve ark., 1996; Giovino, 2002; Rosell ve ark., 2004). Bu nedenle bu tip hastalarda kemoterapinin başarılı olmamasının nedenlerinin araştırılması oldukça önemlidir.

Bu bağlamda son zamanlarda ilaç rezistans mekanizmaları üzerindeki çalışmalar oldukça yoğunluk kazanmış ve kanser hücrelerinin kemorezistansında çeşitli faktörlerin rol oynadığı saptanmıştır. Son zamanlarda sigara içiminin daha fazla karsinogen-DNA katım ürünü oluşturduğu ve bunların p53 tümör baskılayıcı gibi bazı genlerde mutasyona yol açarak daha agresiv ve kemoterapiye dirençli tümörlerin oluşmasına yol açarak sonuçta daha kısa sağ kalım süresine neden olabileceği bildirilmektedir (Carmella ve ark., 1990; Rodenhuis ve Slesbos, 1992; Hoffman ve ark., 1993; Ronai ve ark., 1993; Goto ve ark., 1996; Oyama ve ark., 1997; Sweeney ark., 2003).

Akciğer kanserlerinin erkeklerde % 90'nının ve kadınlarda % 78'inin sigara içimine bağlı olduğu bildirilmektedir (Siemiatycki ve ark., 1995; Shopland ve ark., 1991). Türkiye'de de akciğer kanseri hastaların çoğunun sigara içtiği bildirilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Verileri, 1999). Sigara dumanında bulunan ve karsinojenik etkiden sorumlu polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) ve nitrozoaminlerin genotoksik etki gösterebilmeleri için metabolitlerine dönüşmeleri gerekir. Sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi PAH'lar dahil çok sayıda çevresel kimyasal maddeleri toksik ve karsinojenik metabolitlerine dönüştürür. Bu enzim sisteminin en önemli bileşeni olan CYP çok sayıda izozimi olup her biri farklı gen tarafından sentezlenmektedir (Nelson ve ark., 1996). CYP süper ailesinde en fazla ekspres edilen CYP3A alt ailesidir (Pelkonen ve ark., 2008; Coto ve ark., 2010). Bu alt ailede yer alan CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 ve CYP3A43 izoformları karaciğerde total CYP proteinin % 30'unu oluşturup tüm ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin %50'sinden fazlasının metabolizmasından sorumludur (Pelkonen ve ark., 2008; Coto ve ark., 2010). CYP3A4 akciğerde de bulunmaktadır (Mace ve ark., 1998). CYP3A4 sigara dumanında bulunan prokarsinojenler arasındaki PAH'lardan örneğin benzo(a)pireni (BaP), N9-nitrozonornikotini ve aflatoksin B₁'i karsinojenik etkili metabolitlerine dönüştürür. (Guengerich et al., 2005; Pelkonen et al., 2008). Nitekim sigara içenlerin akciğer bronşalveoler makrofajlarında PAH-DNA katım ürün düzeyleri ile CYP3A protein miktarı arasında anlamlı pozitif bir ilişki de saptanmıştır (Piipari ve ark., 2000). Ayrıca CYP3A4 etoposid, tamoksifen, doketaksel, siklofosamid, ifosfamid, paklitaksel, gefitinib, imatinib, vinkristin ve teniposid gibi çok sayıda antineoplastik ilacın metabolizmasında rol oynadığından ilaç rezistansıya da ilgilidir (Michael & Doherty, 2007; van Schaik, 2008).

Diğer taraftan CYP3A4 geninin polimorfik olduğu da belirlenmiştir (<http://cypalleles.ki.se>). En çok bilinen ve çalışılmış olan CYP3A4 polimorfizmi CYP3A4*1B (A>G, rs2740574) olandır (Rebeck ve ark., 1998). CYP3A4*1B G allelinin enzim aktivitesi artmaktadır (Amirimani ve ark., 2003). Diğer önemli olanı son yıllarda tanımlanmış olan CYP3A4*22 (C>T, rs35599367) polimorfizmidir (Wang ve ark., 2011). CYP3A4*22 T allelin enzim aktivitesi ve mRNA ekspresyonu azalmaktadır (Wang ve ark., 2011). CYP3A4*1B mutant allel frekansları etnik

farklılıklar da göstermektedir. Beyaz ırkta % 3,6-9,6 Afrikalı Amerikalılarda % 48-80, İspanyollarda % 9,3-10,7, Suudilerde % 8,9, Ganalılarda % 69 ve Han Çinlilerinde % 97 olarak bildirilmektedir (Keshava ve ark., 2004; Zhou ve ark., 2011). Ayrıca klinik veriler *CYP3A4*1B* polimorfizmi ile kanser riski arasında ilişkiyi de göstermiştir. Dally ve ark'ları (2003) *CYP3A4*1B* polimorfizminin küçük hücreli akciğer riskini arttırdığını göstermişlerdir. Benzer bulgu Afrika toplumunda prostat kanseri için bildirilmektedir (Zhou ve ark., 2013).

Son yıllarda bu CYP polimorfizmlerinin kemoterapi alan kanser hastalarında klinik sonuçları etkileyip etkilemeyeceği ve bu polimorfizmlerin kemoterapi alan hastalarda kemoterapiye yanıtları ve yaşam sürelerini öngörmede yararlı birer moleküler gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağı yönünde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Assis ve ark.,(2013) platin bazlı kemoterapi alan over kanserli hastalarda *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin kemoterapiye yanıt ve yaşam süreleri üzerine etkilerini irdelemişlerdir. Choi ve ark., (2015) ise *CYP3A4*1B* polimorfizminin akciğer dahil çeşitli kanser hastalarında kemoterapiye yanıtları üzerine etkilerini incelemişlerdir.

*CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin küçük hücreli olmayan akciğer kanser hastalarında platin bazlı kemoterapiye yanıtı ve buna bağlı olarak sağ kalım süresi üzerine olası etkilerinin, bildiğimiz kadarı ile araştırılmadığı gözlenmektedir. Bu konunun aydınlatılması ile bu tip akciğer kanserinde platin bazlı kemoterapiye yanıtta bu polimorfik genlerin katkısının olup olmadığı ortaya konularak kemoterapiye yanıtta gösterge olarak kullanılabilirliği ve sonuçta bireysel bazda etkili tedavi için farklı kemoterapi rejimlerinin uygulanmasına olanak sağlayabilmeleri açısından son derece önemlidir.

Dolayısıyla bu çalışmada platin bazlı ilaçlarla tedavi gören küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin kemoterapiye karşı yanıtları ve sağ kalım süreleri saptanarak bu *CYP3A4* polimorfizmlerinin platin bazlı kemoterapiye ve sağ kalım süreleri üzerine etkilerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

- DNA izolasyon kiti (Promega Corporation, ABD)
- İzopropanol (Merck, Almanya)
- Etanol (Merck, Almanya)
- Nanodrop NP-100 (Thermofisher, ABD)
- Primerler (Metabion, Almanya)
- Probeler(QIAGEN, Almanya)

2.1.1. Kullanılan Cihazlar

- Real Time PCR Cihazı (QIAGEN)
- Vortex (Labinco L46)
- Mikrosantrifüj (Hermle Z 160 M)
- Otoklav (Sanyo, MAC-235 EX)
- Steril kabin (Bilser)

2.2.1. Deney Kurgusu

Bu çalışmada platin bazlı ilaçlarla tedavi gören küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin kemoterapiye karşı yanıtları ve sağ kalım süreleri saptanarak bu *CYP3A4* polimorfizmlerinin platin bazlı kemoterapiye ve sağ kalım süreleri üzerine etkilerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada Ankara Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma hastanesinde primer küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı, görüntüleme yöntemleri ve patolojik olmak üzere iki şekilde, konmuş olan ve platin bazlı kemoterapi alan, 124 erkek ve 12 kadın olmak üzere toplam 136 hastadan daha önce alınan kan örneklerinde çalışılmıştır. Erkeklerin yaş ortalaması 56 ± 9 (ortalama $\pm$ SH, aralık 34-75), kadınların yaş ortalaması 58 ± 8 (ortalama $\pm$ SH, aralık 44-69) ve çalışmaya alınan bütün hastaların yaş ortalaması 56 ± 9 (ortalama $\pm$ SH, aralık 34-75)'dir. Bütün hastalar Şubat 2002 ve Kasım 2005 yılları arasında takip edilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinden, direkt göğüs grafisi, akciğer sürrenal ve beyin bilgisayarlı tomografisi ve kemik sintigrafisi yöntemleri kullanılmıştır. Patolojik tanı yöntemlerinden ise, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi olarak alınan biyopsi yöntemleri kullanılmıştır. Hastaların onayı alındıktan sonra, dirsek ön yüzü toplardamarlarından bir seferde 5 ml'lik kan örneği araştırma grubumuz içinde bulunan doktor gözetiminde alınmıştır. Sonuçların ayrıntılı bir biçimde değerlendirilebilmesi için her bir bireye ait beslenme, sigara ve kahve alışkanlıkları, geçirdiği hastalıklar ve gerekli diğer bilgileri içeren bilgilendirilmiş gönüllü onay formları ile anket formları doldurulmuştur (örnekleri, ekte sunulmaktadır). Bu işlemlerden sonra, kan örnekleri buz içerisinde laboratuvarımıza getirilmiştir.

2.2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tanı Koyma Yöntemleri

Akciğer kanserinden dolayı meydana gelen ölümler çoğunlukla uzak dokulara metastazlar nedeniyle meydana gelir. Bu sebeple akciğer kanserinin metastazlar meydana gelmeden ve klinik öncesi tanınması yani asemptomatik dönemde yakalanması tedavinin seyri açısından çok önemlidir. Erken tanıda balgam immünohistokimyasını incelemek, karsinogenezisin erken dönemlerinde epitel hücrelerine bakarak tanı koymak önemlidir. Bu incelemelerde bronş epitel hücre DNA dağılımı anormallikleri ve metaplazi aranır. Patolojik tekniklere ek olarak radyolojik görüntüleme teknikleri de kullanılarak tanı koyulur.

2.2.3. Kemoterapi Protokolleri

Platin bazlı kemoterapi uygulanan 136 kişilik hasta grubu kemoterapi rejimlerine göre hasta sayısından dolayı iki gruba ayrılmıştır. Bu gruplar platin ve etoposid, platin ve diğer kemoterapötik ilaçlar kullananlardır.

- Platin ve etoposid kullanan hasta grubu:

Sisplatin+Etoposid 1.gün cisplatin($80\text{mg}/\text{m}^2$), etoposid($100\text{mg}/\text{m}^2$)verilir.

2. ve 3. günler sadece etoposid yine aynı dozlarda verildi (n = 86).

- Platin ve diğer kemoterapi İlaç kullanan hasta grubu:

Sisplatin-Gemcitabin 1.gün sisplatin($80\text{mg}/\text{m}^2$), gemcitabin ($1250\text{mg}/\text{m}^2$), 8.güngemcitabin ($1250\text{mg}/\text{m}^2$) verildi (n=12).

Sisplatin-Dosetaksel sisplatin ($75\text{mg}/\text{m}^2$) ve dosetaksel ($75\text{ mg}/\text{m}^2$) verildi (n=7). Sisplatin-Vinorelbin 1.gün sisplatin ($80\text{ mg}/\text{m}^2$), vinorelbin ($30\text{mg}/\text{m}^2$) ve 8.gün vinorelbin ($30\text{mg}/\text{m}^2$) verildi (n=9).

Paklitaksel-Karboplatin 1.gün paklitaksel ($225\text{mg}/\text{m}^2/2$),karboplatin (Glomerüler FiltrasyonHızı+25mg)ve 8.günpaklitaksel($225\text{mg}/\text{m}^2/2$) verildi(n=12).

Sisplatin-Paklitaksel,

1.gün paklitaksel ($225\text{mg}/\text{m}^2/2$) ve 2.gün sisplatin($80\text{ mg}/\text{m}^2$) verildi (n=10).

Yukarıda belirtilen ilaç uygulama dozları sadece bir kürde uygulanan dozlardır. Her kürün süresi 21 gündür. DSÖ kriterlerine göre yapılan radyolojik değerlendirme 2.kür sonrası yapılmaya başlanmaktadır. Bu sebeple çalışmaya 2. kür ve sonrası hastalar dahil edilmiştir.

2.2.4. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nün Kemoterapi Yanıt Kriterleri

Hastaların kemoterapiye olan yanıtları değerlendirilirken DSÖ kriterleri (akciğer kanseri tedavi sonrası radyolojik değerlendirme) kullanılacaktır (World Health Organization, 1979).

Tam yanıt: En az 4 hafta boyunca asıl tümör ve bütün metastazlarda tam olarak kaybolma görülmelidir.

Kısmi (Parsiyel) yanıt: En az 4 hafta boyunca bütün metastazlar ve asıl tümörde % 50'den fazla azalma görülmelidir.

Stabil hastalık: Varolan lezyonda % 25'den az büyüme, % 50'den az küçülme görülmelidir.

Progresyon: Bir veya daha fazla ölçülebilir lezyon tarafında % 25'den daha büyük bir artış veya yeni lezyon oluşumu görülmesi durumudur.

Çalışmada Yanıt verenler (YV) grubuna, Tam Yanıt ve Kısmi Yanıt veren hastalar, Yanıt vermeyenler (YM) grubuna, Stabil Hastalık ve Progresyon gözlenen hastalar şeklinde ele alınmıştır.

2.2.5. DNA İzolasyonu

Kan numuneleri, homojen hale gelene kadar yaklaşık 10 dakika rotatörde çevrilmeye bırakıldı. 1,5 ml'lik steril mikrosantrifüj tüpüne 900 µl hücre parçalayıcı çözelti konuldu. Rotatörde homojen hale gelen kan numunesinden 300 µl alınarak bu çözeltinin içine eklendi ve pipetle 4-5 kez karıştırıldı.

Hazırlanan karışım oda sıcaklığında 10 dakika rotatörde çevrildi ve 13,000-16,000 × g'de 20 saniye santrifüj edildi. Dibe çöken lenfositlerin bozulmamasına özen gösterilerek üstte kalan kısım tüpten uzaklaştırıldı. Dipte 10-20 µl sıvı bırakıldı.

Lenfositler dağılana kadar tüp vortekste karıştırıldı. 300 µl çekirdek parçalayıcı çözelti eklendi ve iyice pipetlendi. Bu işlem sonunda oluşan viskoz çözelti üzerine 100 µl protein çöktürücü çözelti ilave edildi ve protein parçaları görünür hale gelene kadar vortekslendi, 13,000-16,000 × g'de 3 dakika santrifüj edildi ve bu işlem sonunda koyu kahverengi protein çökeleği görünür bir hal aldı.

Üstte kalan kısım, içinde 300 µl izopropanol (oda sıcaklığında) bulunan, 1,5 ml'lik yeni steril mikrosantrifüj tüplerine alındı. Solüsyon, elle altüst edilerek, DNA iplik halinde görünene kadar karıştırıldı. 13,000-16,000 × g'de 1 dakika santrifüj işlemi yapıldı ve DNA çöktürüldü. DNA'ya zarar vermeden izopropanol, dikkatlice dökülerek veya pipet yardımıyla, tüpten uzaklaştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığındaki 300 µl %70'lik etanol DNA'ya eklendi ve tüpün kenarları iyice temizlendi. 13,000-16,000 × g'de 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işlemi bittikten sonra, yine DNA'ya zarar vermeden etanol de tüpten dikkatlice dökülerek veya pipet yardımıyla, uzaklaştırıldı ve yaklaşık 15 dakika tüplerin kuruması beklendi, Daha sonra 100 µl DNA rehidratasyon çözeltisi eklendi. DNA'lar 1 gece oda sıcaklığında bekletildi ve kullanılıncaya kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı.

2.2.6. DNA Saflık ve Miktar Tayini

DNA'lar kandan izole edildikten sonra miktarlarının tayini için her bir DNA çözeltisi nanodrop NP-100 model ölçüm cihazında 260 nm/ 280 nm dalga boyunda verdikleri absorbanslar saptanarak içerdikleri DNA miktarı $\mu\text{g/ml}$ olarak belirlendi. Buna göre 1,7 ile 2,0 arasındaki değerlere sahip olan DNA'ların yeterli saflıkta izole edildiği saptandı. Saf bir DNA $260/280 = 1.8$ olmalıdır. Eğer $260/280 > 1.8$ ise RNA kontaminasyonu, $260/280 < 1.8$ ise protein kontaminasyonu verir. Saf bir RNA $260/280$ nm'de 2.0 olarak ölçülür.

2.2.7. CYP3A4*1B Polimorfizmlerinin Belirlenmesi

CYP3A4*1B polimorfizmi, von Ahsen ve arkadaşlarının (2001) Real-time PCR yönetimine göre belirlenecektir. Buna göre 10 μl reaksiyon karışımı 2,5 mM MgCl_2 , hibridizasyon probları 5'LCRTTAATAGATTTTATGCCAATGGCTCCACTTGAG-3' (0,3 mM) ve 5'- AGGGCAAGAGAGAGGC-FL-3' (0,1 μM), her bir primerden (5'- AACAGGCGTGGAAACACAAT-3' ve 5'- CCACTCACTGACCTCCTTTGA-3') 0,5 μM , 1 μl 10x PCR tamponu, 0,5U Taq polimeraz, her bir dNTP'den 0,2 mM, 2,5 mM MgCl_2 , ve 10 ng DNA içerecek şekilde, PCR koşulları 95°C' de 30 saniyelik ilk denatürasyonu takiben 45 PCR döngüsü erime (95 °C 1 saniye), yapışma (55 °C 5 saniye) ve sentez (72 °C 10 saniye)' dir.

Yabancı tip allele ait prob-DNA hibridinin, mutant allele ait prob-DNA hibridine göre daha yüksek erime sıcaklığı (T_m) vermesinden yararlanılarak genotip ayrımı yapılmıştır.

2.2.8. CYP3A4*22 Polimorfizminin Belirlenmesi

CYP3A4*22 polimorfizmi, Lunde ve arkadaşlarının (2014) Real-time PCR yönetimine göre belirlenecektir. Buna göre 20 μl reaksiyon karışımı her bir

hibridizasyon probundan (5' –LCR- TCCATCACACCCAGCGTAGG -3' ve 5'- CTTGATCTCAGAGGTAGGTCTAATTCAGTTCAGTG-FL-3') 0,15 µmol/L, primerler 5'- AGCCCCTTAGGAAGAGTT-3' (0,25 µmol/L), 5'- AGAAGGTGTTATCAGGTGC-3' (0,75 µmol/L), 2 µl DNA master hibridizasyon karışımı ve 10ng DNA içerecek şekilde, PCR koşulları 95°C' de 5 dakikalık ilk denatürasyonu takiben 40 PCR döngüsü erime (95 °C 10 saniye), yapışma (63 °C 10 saniye) ve sentez (72 °C 30 saniye)' dir. Yabanıl tip allele ait prob-DNA hibridinin, mutant allele ait prob-DNA hibridine göre daha yüksek erime sıcaklığı (T_m) vermesinden yararlanılarak genotip ayrımı yapılmıştır

2.2.9. İstatistiksel Analiz

CYP3A4 polimorfizmleri ile kemoterapiye karşı alınan yanıtlarla yaş, cinsiyet ve evre gibi faktörler arasındaki ilişkiler ki-kare veya Fischer'in exact testi ile belirlenmiştir. CYP3A4 polimorfizmleri ile sağkalım süreleri arasındaki ilişki Kaplan-Meier testi ile log rank metodu kullanılarak saptanmıştır. Hazard oranları (Hazard ratio-HR) yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, hastalığın evresi ve tümör histolojisi için düzeltilmiş çoklu regresyon Cox proportional hazard modeli ile belirlenmiştir. 0,05' den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Hasta Özellikleri

Çalışmada yer alan KHDAK 136 hastanın yaş, cinsiyet, hastalık evresi ve hastalık histolojisi, CYP3A4 genetik polimorfizmleri, kemoterapiye karşı verdikleri yanıtlar, sağkalım süreleri ve aldıkları ilaç rejimleri gibi bireysel özellikleri Çizelge 3.1’de ayrıntılı olarak gösterilmektedir. Çizelge 3.2’de hastaların yaş, cinsiyet, histoloji, evre, ilaç rejimi, sigara içme durumu gibi özelliklerine göre kemoterapi tedavisine karşı alınan yanıtlar verilmektedir (Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5, Şekil 3.6). Bu çizelgeye göre tedaviye karşı alınan yanıtlarda; yaş, cinsiyet, hastalık evresi, hastalık histolojisi, uygulanan ilaç rejimi, sigara içme durumu ve içilen sigaranın miktarı gibi özelliklerin etkisi olmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$).

Çizelge 3.1. Küçük hücreli dışı akciğer hastalarının özellikleri

Hasta No	Hasta Adı	Yaş	Cinsiyet	Histoloji	Evre	CYP3A4*1B	CYP3A4*22	Kemoterapiye Yanıt	Sağ Kalım Süresi(ay)	İlaç Rejimi
1	AT	73	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	12	Etoposid+sisplatin
2	MB	66	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	13	paklitaksel+karboplatin
3	EK	62	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*22	YV	9	paklitaksel+karboplatin
4	NY	65	kadın	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	14	paklitaksel+karboplatin
5	AB	55	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	11	paklitaksel+sisplatin
6	EU	71	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*22	YM	24	Vinorelbin+sisplatin
7	MD	64	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	paklitaksel+sisplatin
8	RG	42	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	25	Etoposid+sisplatin
9	AD	64	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	25	Etoposid+sisplatin
10	HY	66	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	24	paklitaksel+karboplatin
11	RA	43	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	21	paklitaksel+sisplatin
12	AK	69	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	22	Vinorelbin+sisplatin
13	LD	66	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	11	paklitaksel+karboplatin
14	VS	62	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	16	Vinorelbin+sisplatin
15	SB	45	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	18	gemsitabin+sisplatin

Çizelge 3.1. Devam.

16	HK	48	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	19	paklitaksel+sisplatin
17	NE	58	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	22	paklitaksel+sisplatin
18	NU	49	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	5	paklitaksel+karboplatin
19	İA	46	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	12	Etoposid+sisplatin
20	HN	53	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	13	Etoposid+sisplatin
21	ŞC	42	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	23	gemsitabin+sisplatin
22	ŞC	56	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	22	paklitaksel+sisplatin
23	EE	52	kadin	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	18	Vinorelbin+sisplatin
24	CA	61	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	24	Etoposid+sisplatin
25	EN	55	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	18	Etoposid+sisplatin
26	ZE	51	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	21	Vinorelbin+sisplatin
27	TA	45	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	10	gemsitabin+sisplatin
28	MK	62	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	33	paklitaksel+sisplatin
29	AK	44	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	18	Etoposid+sisplatin
30	NE	59	kadin	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	15	paklitaksel+karboplatin

Çizelge 3.1. Devam.

31	ŞK	59	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	16	Etoposid+sisplatin
32	HA	65	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	17	Etoposid+karboplatin
33	AÇ	54	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	18	paklitaksel+sisplatin
34	MD	64	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	32	Dosetaksel+Sisplatin
35	DT	39	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	5	Gemsitabin+Sisplatin
36	KÇ	60	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
37	MŞ	58	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*22	YM	19	Dosetaksel+Sisplatin
38	RT	44	kadin	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	18	Gemsitabin+karboplatin
39	AT	55	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	7	Etoposid+sisplatin
40	İY	68	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
41	YA	44	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	19	paklitaksel+karboplatin
42	DK	63	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	14	Vinorelbin+sisplatin
43	RK	75	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	10	Etoposid+sisplatin
44	İP	70	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
45	MV	51	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	11	Etoposid+sisplatin

Çizelge 3.1. Devam.

46	MÖ	49	erkek	adeno CA	4	*1A/*1B	*1A/*1A	YM	29	Dosetaksel+Sisplatin
47	NÇ	64	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	15	Dosetaksel+Sisplatin
48	YK	43	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	14	Etoposid+sisplatin
49	EZ	45	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	12	Etoposid+sisplatin
50	KK	50	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
51	NA	50	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	13	Dosetaksel+Sisplatin
52	YE	71	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	6	Etoposid+sisplatin
53	HB	54	kadin	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	10	Gemcitabin+Sisplatin
54	MS	61	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	10	Etoposid+sisplatin
55	FA	67	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	10	Etoposid+sisplatin
56	ŞK	60	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	13	paklitaksel+karboplatin
57	NÖ	47	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	12	Etoposid+sisplatin
58	MA	55	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	14	paklitaksel+karboplatin
59	AS	65	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	15	Etoposid+sisplatin
60	FS	50	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	10	Etoposid+sisplatin

Çizelge 3.1. Devam.

61	CS	50	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	10	paklitaksel+karboplatin
62	MD	71	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
63	ŞC	64	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	10	Etoposid+sisplatin
64	FD	34	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	10	Vinorelbin+sisplatin
65	AK	72	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
66	KA	47	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*22	YM	6	Etoposid+sisplatin
67	EÖ	67	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	45	Paklitaksel+carboplatin
68	NÖ	46	kadin	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	12	Gemsitabin+Sisplatin
69	MN	56	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	18	vinorelbin+sisplatin
70	ŞB	56	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	9	Etoposid+sisplatin
71	ZA	64	kadin	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	13	Gemsitabin+Sisplatin
72	İU	66	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	6	Etoposid+sisplatin
73	NŞ	63	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
74	MG	54	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	15	Etoposid+sisplatin
75	RK	42	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	8	Vinorelbin+sisplatin

Çizelge 3.1. Devam.

76	SY	63	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	4	Etoposid+sisplatin
77	İB	63	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	26	Gemsitabin+Sisplatin
78	NA	63	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	10	Etoposid+sisplatin
79	NS	40	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	4	Etoposid+sisplatin
80	SY	50	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	10	Etoposid+sisplatin
81	AÜ	39	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	19	Paklitaksel+Sisplatin
82	ZA	56	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	10	Etoposid+sisplatin
83	ZB	56	kadin	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
84	MB	60	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
85	SL	47	erkek	epidermoid	3	*1A/*1B	*1A/*1A	YV	13	Etoposid+sisplatin
86	EB	68	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
87	EV	56	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
88	MM	59	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
89	YA	62	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	26	Etoposid+sisplatin
90	OK	52	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*22	YM	7	Etoposid+sisplatin

Çizelge 3.1. Devam.

91	HA	50	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	10	Etoposid+sisplatin
92	HK	56	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*22	YM	8	Etoposid+sisplatin
93	HE	70	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
94	AD	67	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
95	FŞ	55	kadin	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	8	Etoposid+sisplatin
96	HE	53	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
97	DA	55	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Dosetaksel+Sisplatin
98	MK	63	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
99	AA	46	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	30	Etoposid+sisplatin
100	YT	55	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Dosetaksel+Sisplatin
101	MA	55	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
102	HB	55	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Gemsitabin+Sisplatin
103	HÇ	68	kadin	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	3	Etoposid+sisplatin
104	OC	72	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	5	Etoposid+sisplatin
105	AK	58	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin

Çizelge 3.1. Devam.

106	KA	46	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	7	Etoposid+sisplatin
107	VT	53	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	7	Etoposid+sisplatin
108	GI	69	kadin	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
109	HK	56	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	11	Etoposid+sisplatin
110	ÖY	60	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
111	RÜ	50	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
112	HK	65	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	7	Etoposid+sisplatin
113	ÜK	41	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	7	Etoposid+sisplatin
114	RT	45	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	6	Etoposid+sisplatin
115	AG	54	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Paklitaksel+Sisplatin
116	YK	43	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	12	Etoposid+sisplatin
117	MA	34	erkek	epidermoid	4	*1A/*1B	*1A/*1A	YM	7	Etoposid+sisplatin
118	ŞS	67	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	3	Etoposid+sisplatin
119	MU	64	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	24	Etoposid+sisplatin
120	DT	49	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin

Çizelge 3.1. Devam.

121	HA	56	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	9	Etoposid+sisplatin
122	ŞG	66	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
123	MB	57	erkek	NSCLC	4	*1A/*1B	*1A/*1A	YM	7	Etoposid+sisplatin
124	MÖ	48	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	15	Etoposid+sisplatin
125	MK	69	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	23	Etoposid+sisplatin
126	HA	54	erkek	NSCLC	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	9	Etoposid+sisplatin
127	RB	65	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
128	ŞK	57	erkek	epidermoid	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	6	Etoposid+sisplatin
129	MÇ	54	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	14	Etoposid+sisplatin
130	MK	57	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	5	Etoposid+sisplatin
131	HD	59	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	5	Etoposid+sisplatin
132	NU	46	erkek	epidermoid	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YV	6	Etoposid+sisplatin
133	CM	71	erkek	NSCLC	4	*1A/*1A	*1A/*22	YV	4	Gemsitabin+Sisplatin
134	HC	53	erkek	adeno CA	3	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	8	Etoposid+sisplatin
135	MK	47	erkek	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	5	Etoposid+sisplatin
136	MK	62	kadin	adeno CA	4	*1A/*1A	*1A/*1A	YM	4	Gemsitabin+Sisplatin

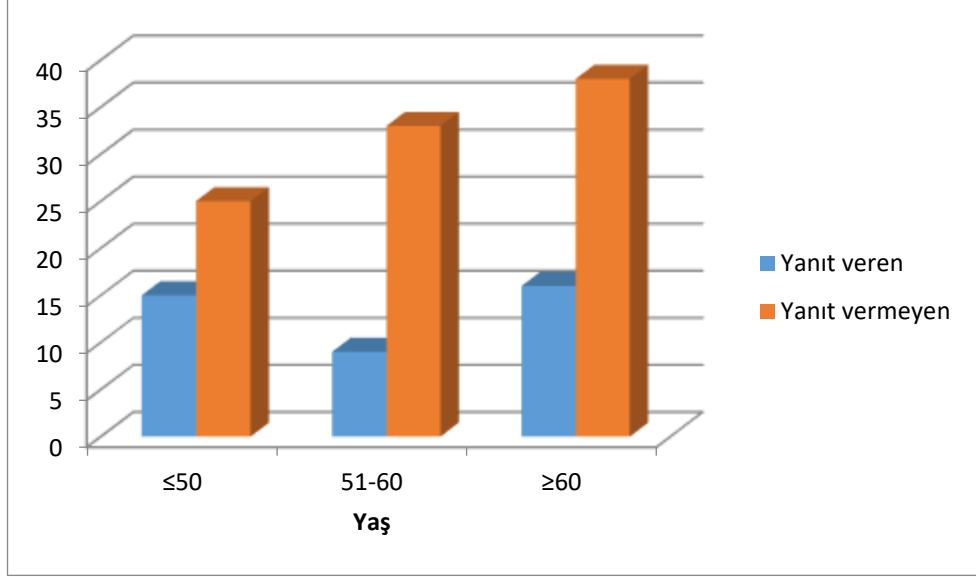
Çizelge 3.2. Hasta özelliklerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı

Hasta Özellikleri	Hastalar	Yanıt Veren(%)	Yanıt Vermeyen (%)	p değeri*
Yaş				
≤50	40(%29.4)	15(%36.6)	25(%26.3)	0.122
51-60	47(%34.6)	9(%22.9)	38(%40.0)	
≥61	49(%36.0)	17(%41.5)	32(%33.7)	
Cinsiyet				
Erkek	124(%92.1)	37(%90.2)	87(91.6)	0.801
Kadın	12(%8.8)	4(%9.8)	8(%8.4)	
Histoloji				
Epidermoid	48(%35.3)	17(%41.5)	31(%32.6)	0.381
Adenokarsinoma	48(35.3)	11(%26.8)	37(%^38.9)	
Sınıflandırılmamış	40(%29.4)	13(%31.7)	27(%28.4)	
Evre				
Evre 3	59(%43.4)	20(%48.8)	39(%41.1)	0.404
Evre 4	77(%56.6)	21(%51.2)	56(%58.9)	
İlaç				
Etoposid İçeren ^a	86(%63.2)	24(%58.5)	62(%65.3)	0.455
Etoposid İçermeyen ^b	50(%36.8)	17(%41.5)	33(%34.7)	
Sigara Öyküsü				
Hiç İçmeyen	13(%9.6)	5(%12.2)	8(%8.4)	0.470
Halen İçen	84(%61.8)	27(%65.9)	57(%60.0)	
Bırakmış	39(%28.7)	9(%22.0)	30(%31.6)	

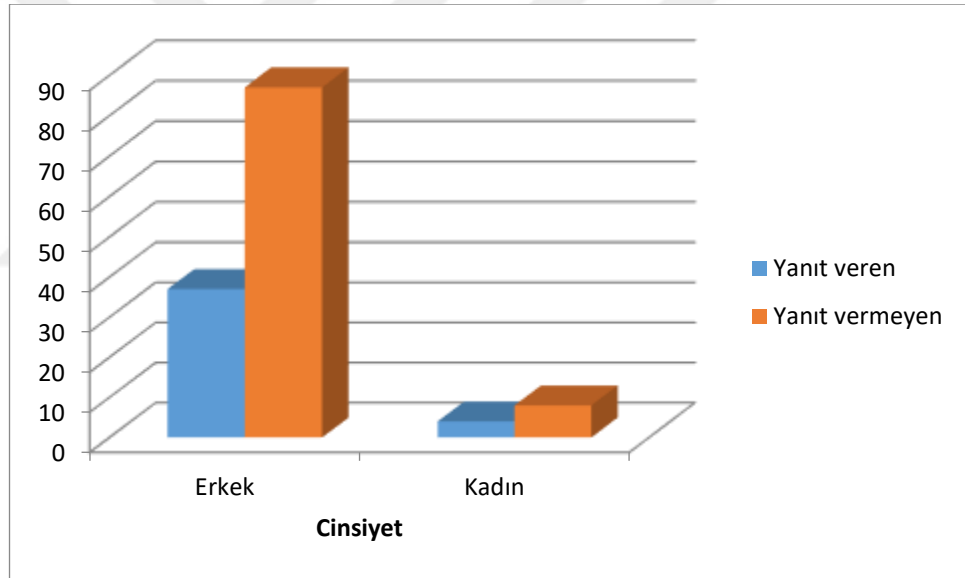
* Ki-kare testi kullanılmıştır

a) Sisplatin ve Etoposid

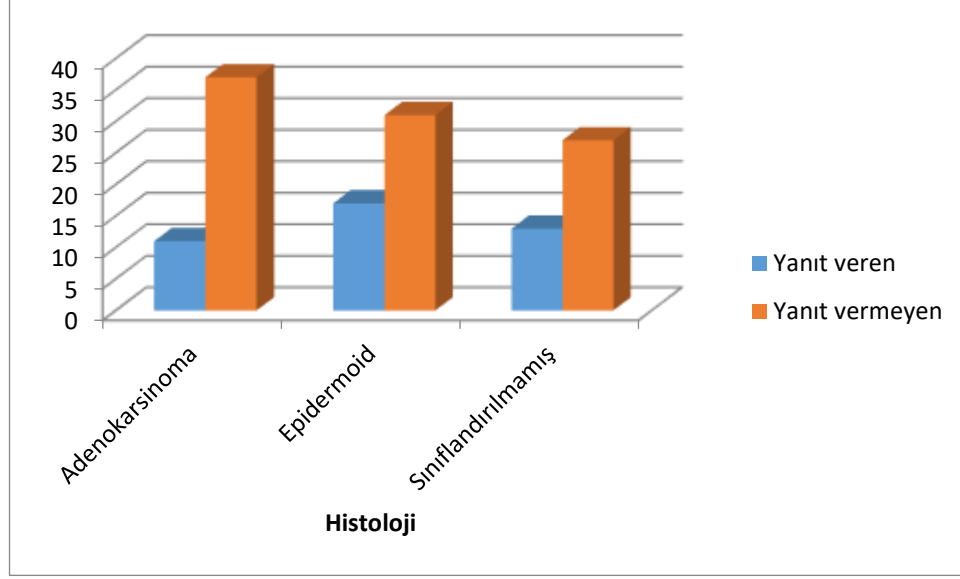
b) Sisplatin-Gemsitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, SisplatinPaklitaksel



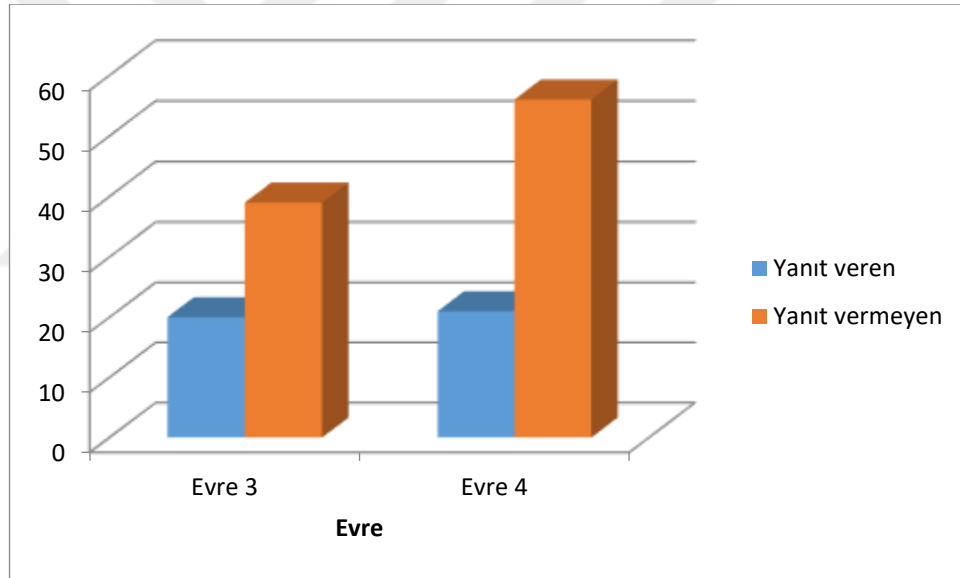
Şekil 3.1. Hasta yaşlarının kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı



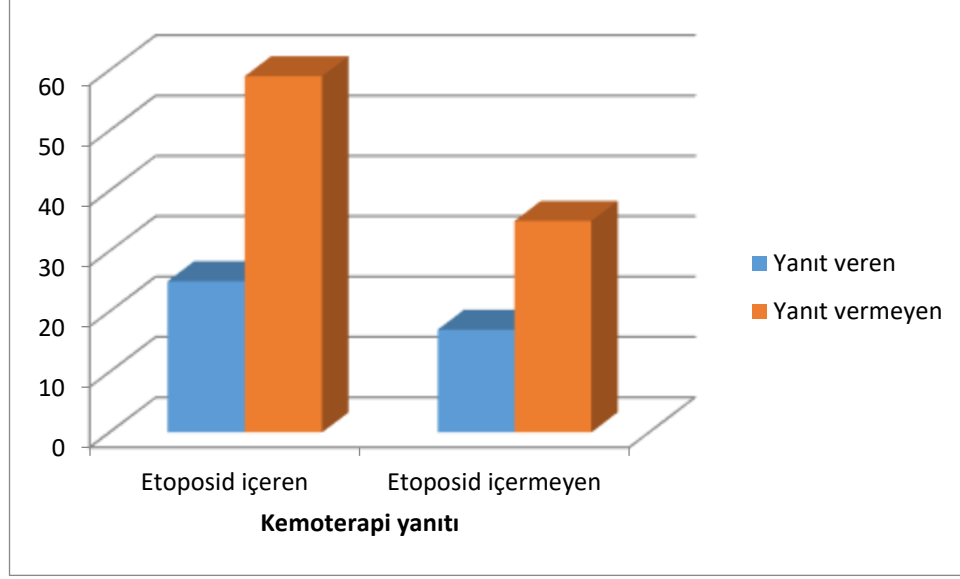
Şekil 3.2. Hasta cinsiyetlerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı



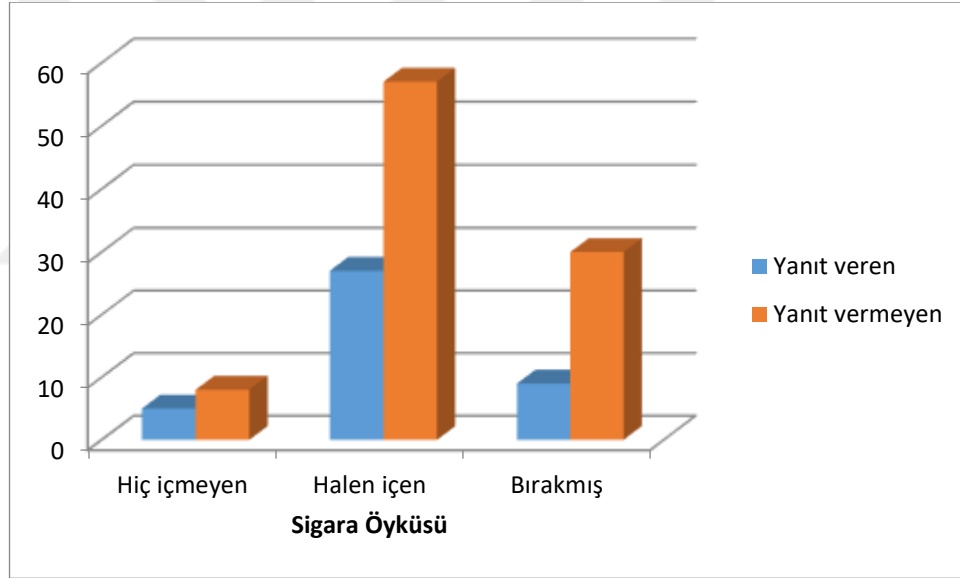
Şekil 3.3. Hastalık histolojilerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı



Şekil 3.4. Hastalık evrelerinin kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı



Şekil 3.5. Kullanılan ilaçların kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı

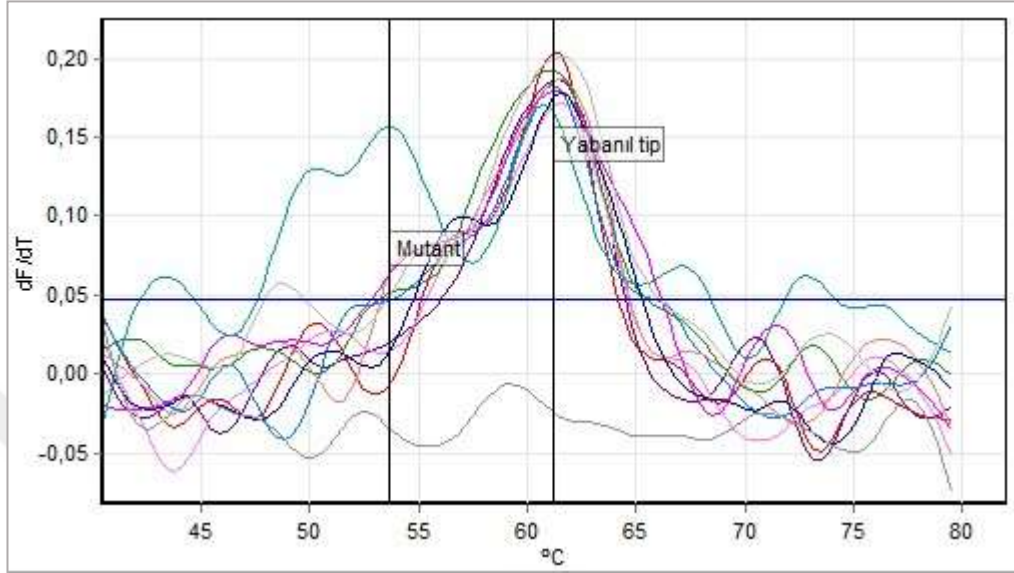


Şekil 3.6. Hastaların sigara öyküsünün kemoterapiye verilen yanıt durumuna göre dağılımı

3.2. Hastaların CYP3A4*1B Polimorfizmine Ait Genotip Bulguları

Toplam 136 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların 132 kişinin (% 97) yabancı tip (*CYP3A4*1A/*1A*) genotipe ve 4 kişinin (%3) ise heterozigot (*CYP3A4*1A/*1B*) genotipe sahip olduğu gözlenmiştir. Homozigot mutant (*CYP3A4*1B/*1B*) genotipe sahip birey gözlenmemiştir. Hastaların *CYP3A4*1B*

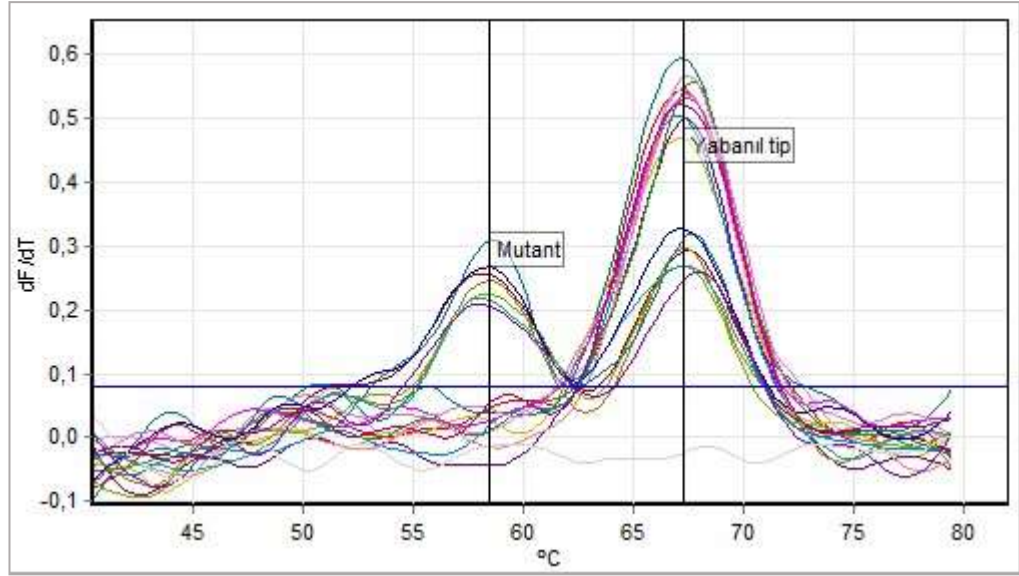
polimorfizmine ait sonuçların bazıları Şekil 3.6’de gösterilmiştir. Gözlenen genotip frekansları Hardy-Weinberg dengesine göre beklenen genotip frekansı ile uyumlu bulunmuştur ($\chi^2=0,0303$).



Şekil 3.7. Real time PCR ile genotip ayrımı için kullanılan erime sıcaklığı grafiği ile *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait bazı hastaların sonuçları

3.3. Hastaların *CYP3A4*22* Polimorfizmine Ait Genotip Bulguları

Toplam 136 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların 129 kişinin (% 95) yabancı tip (*CYP3A4*1A/*1A*) genotipe ve 7 kişinin (%5) ise heterozigot (*CYP3A4*1A/*22*) genotipe sahip olduğu gözlenmiştir. Homozigot mutant (*CYP3A4*22/*22*) genotipe sahip birey gözlenmemiştir. Hastaların *CYP3A4*22* polimorfizmine ait sonuçların bazıları Şekil 3.7’de gösterilmiştir. Gözlenen genotip frekansları Hardy-Weinberg dengesine göre tahmin edilen genotip frekansı ile uyumlu bulunmuştur($\chi^2=0,0949$).



Şekil 3.8. Real time PCR ile genotip ayrımı için kullanılan erime sıcaklığı grafiği ile *CYP3A4*22* polimorfizmine ait bazı hastaların sonuçları.

3.4. Hasta Özelliklerinin Genotiplere Göre Dağılımları

Hastaların yaş, cinsiyet, histoloji, evre ve sigara içme durumlarına göre *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmine ait genotip dağılımları Çizelge 3.3 ve 3.4 te gösterilmektedir (şekil 3.8, şekil 3.9, şekil 3.10, şekil 3.11, şekil 3.12, şekil 3.13). *CYP3A4*1B* genotipi ve bu kategorilerin alt grupları arasında dağılımında histoloji haricinde istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmemiştir ($p>0.05$) (şekil 3.8, şekil 3.9, şekil 3.10, şekil 3.11, şekil 3.12, şekil 3.13). *CYP3A4*22* polimorfizmine ait genotipler ve bu kategorilerin alt grupları arasında dağılımında ilaç ve yaş grupları haricinde istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 3.14, şekil 3.15, şekil 3.16, şekil 3.17, şekil 3.18, şekil 3.19)

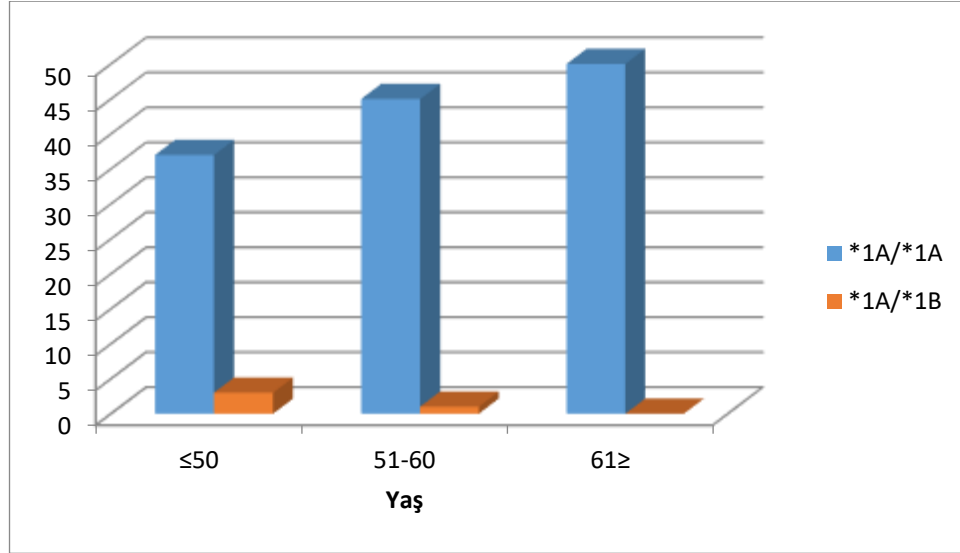
Çizelge 3.3. Hasta Özelliklerinin *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı

Hasta Özellikleri	Hastalar	CYP3A4*1A/*1A	CYP3A4*1A/*1B	p değeri*
Yaş				
≤50	40(29.4)	37(28.0)	3(75.0)	0.105
51-60	47(34.3)	46(34.8)	1(25.0)	
≥61	49(36.5)	49(37.1)	0(0.0)	
Cinsiyet				
Erkek	124(91.2)	120(90.9)	4(100.0)	0.398
Kadın	12(8.8)	12(9.1)	0(0.0)	
Histoloji				
Epidermoid	48(35.3)	46(34.8)	2(50.0)	0.028
Adenokarsinoma	48(35.3)	47(35.6)	1(25.0)	
Sınıflandırılmamış	40(29.4)	39(29.5)	1(25.0)	
Evre				
Evre 3	59(43.4)	58(43.9)	1(25.0)	0.977
Evre 4	77(56.6)	74(56.1)	3(75.0)	
İlaç				
Etoposid İçeren ^a	86(63.2)	83(62.9)	3(75.0)	0.200
Etoposid İçermeyen ^b	50(36.8)	49(37.1)	1(25.0)	
Sigara Öyküsü				
Hiç İçmeyen	13(9.6)	13(9.8)	0(0.0)	0.251
Halen İçen	84(61.8)	82(62.1)	2(50.0)	
Bırakmış	39(28.7)	37(28.0)	2(50.0)	

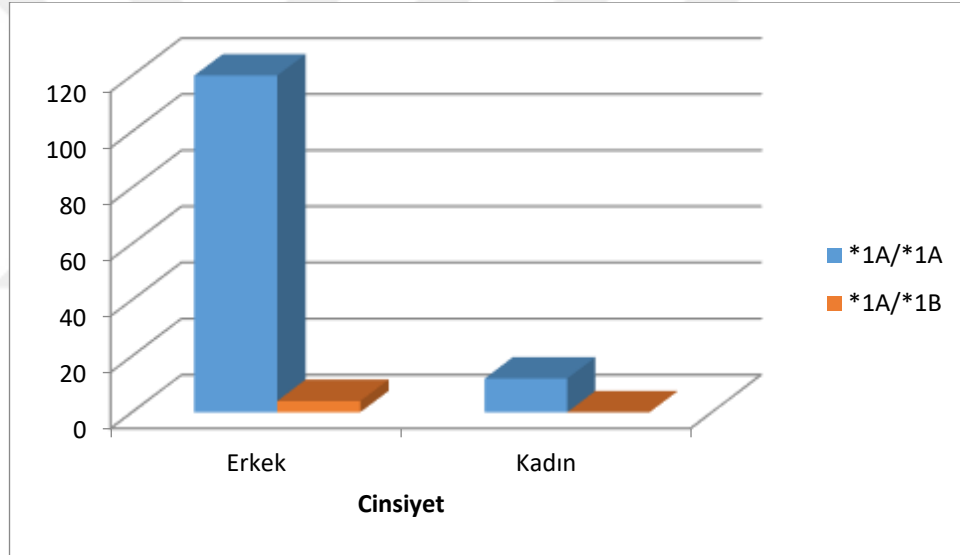
* Ki-kare testi kullanılmıştır

a. Sisplatin ve Etoposid

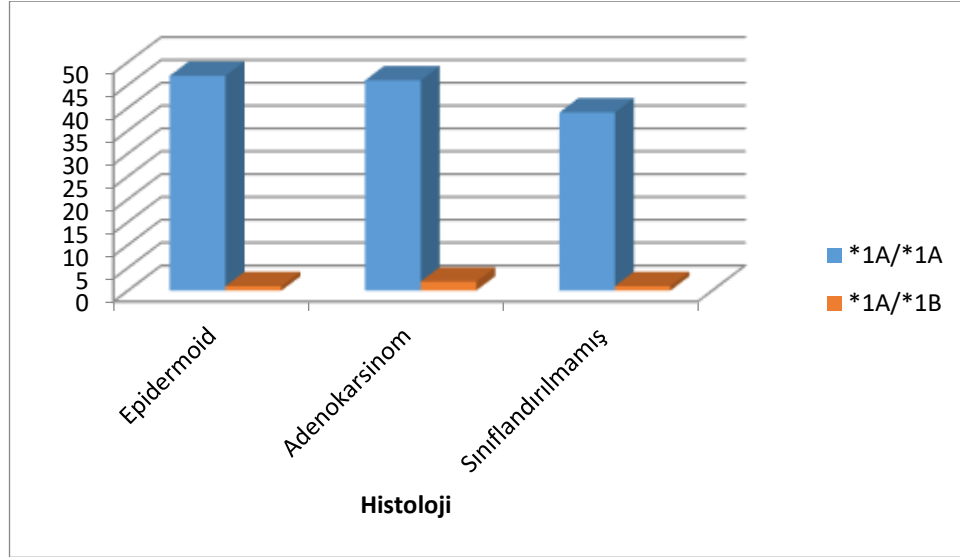
b. Sisplatin-Gemsitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, SisplatinPaklitaksel



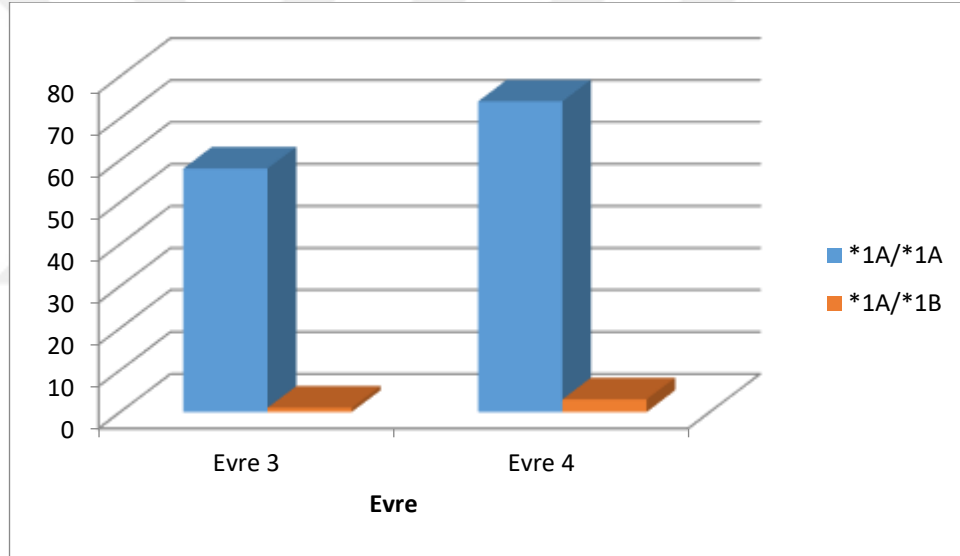
Şekil 3.9. Hasta yaşlarının *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



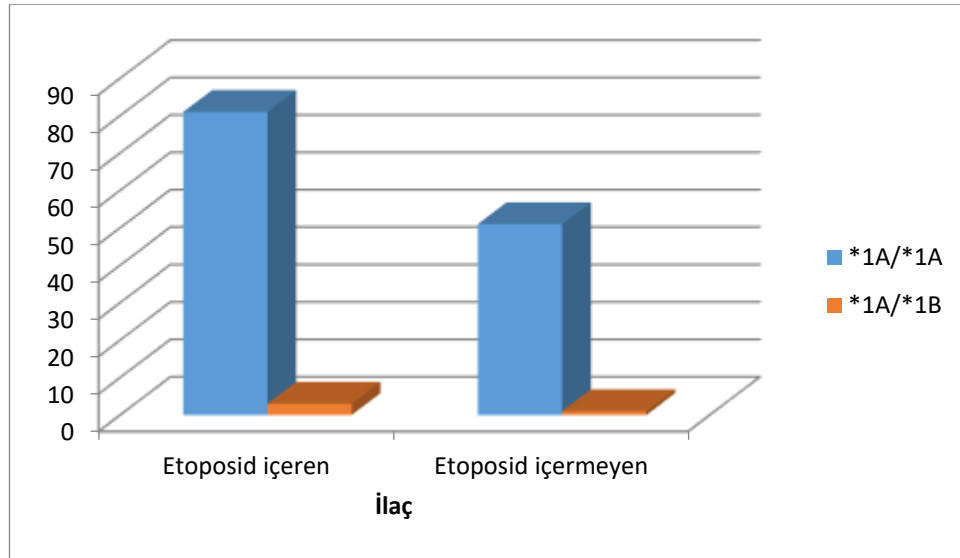
Şekil 3.10. Hasta cinsiyetlerinin *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



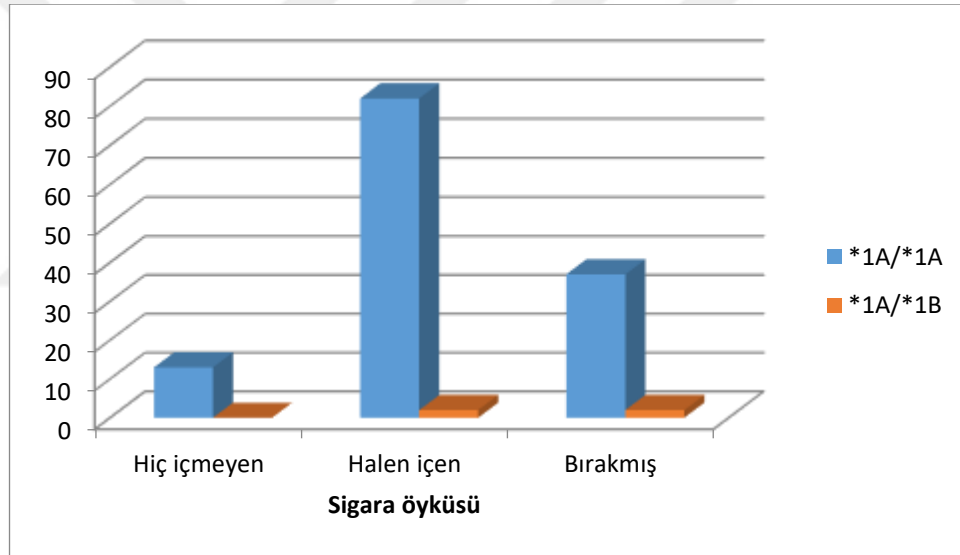
Şekil 3.11. Hastalık histolojilerinin *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



Şekil 3.12. Hastalık evrelerinin *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



Şekil 3.13. Kullanılan ilaçların *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



Şekil 3.14. Hastaların sigara öyküsünün *CYP3A4*1B* polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı

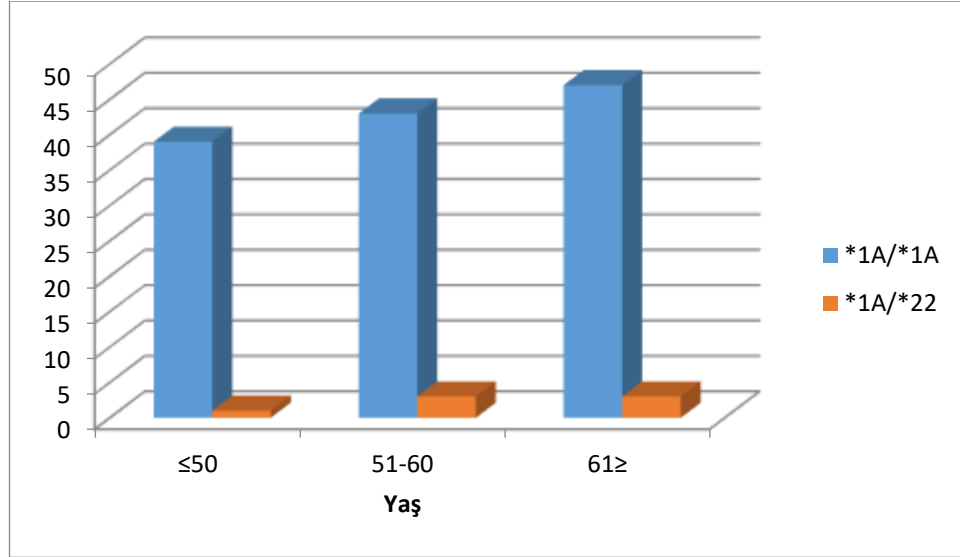
Çizelge 3.4. Hasta özelliklerinin CYP3A4*22 polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı

Hasta Özellikleri	Hastalar	CYP3A4*1A/*1A	CYP3A4*1A/*22	p değeri*
Yaş				
≤50	40(29.4)	39(30.2)	1(14.3)	0.665
51-60	47(34.3)	44(34.1)	3(42.9)	
≥61	49(36.5)	46(37.5)	3(42.9)	
Cinsiyet				
Erkek	124(91.2)	117(90.7)	7(100.0)	0.398
Kadın	12(8.8)	12(9.3)	0.0	
Histoloji				
Epidermoid	48(35.3)	46(37.5)	2(28.6)	0.028
Adenokarsinoma	48(35.3)	48(37.2)	0	
Sınıflandırılmamış	40(29.4)	35(27.1)	5(71.4)	
Evre				
Evre 3	59(43.4)	56(43.4)	3(42.9)	0.977
Evre 4	77(56.6)	73(56.6)	5(57.1)	
İlaç				
Etoposid İçeren ^a	86(63.2)	83(64.3)	3(42.9)	0.251
Etoposid İçermeyen ^b	50(36.8)	46(35.7)	4(57.1)	
Sigara Öyküsü				
Hiç İçmeyen	13(9.6)	13(10.1)	0	0.200
Halen İçen	84(61.8)	81(62.8)	3(42.9)	
Bırakmış	39(28.7)	35(27.1)	4(57.1)	

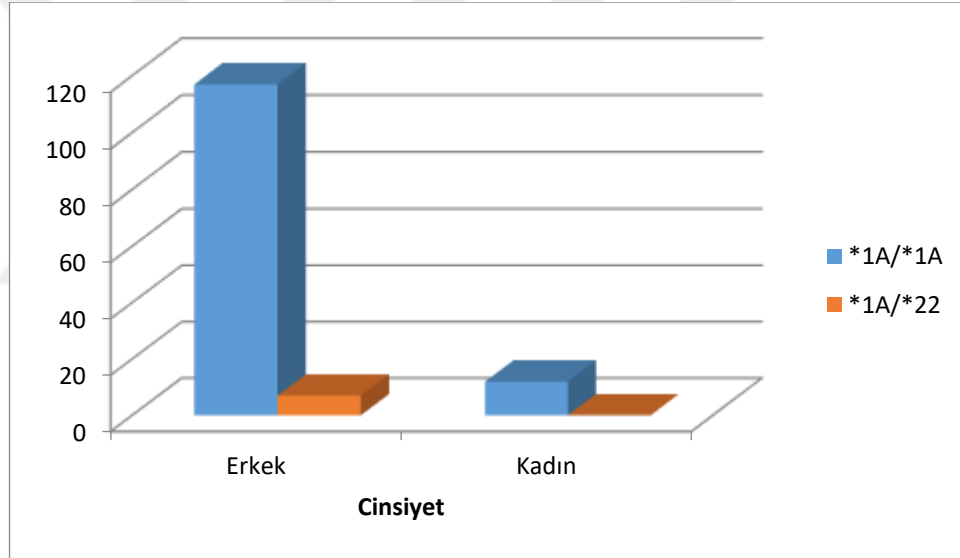
* Ki-kare testi kullanılmıştır

a. Sisplatin ve Etoposid

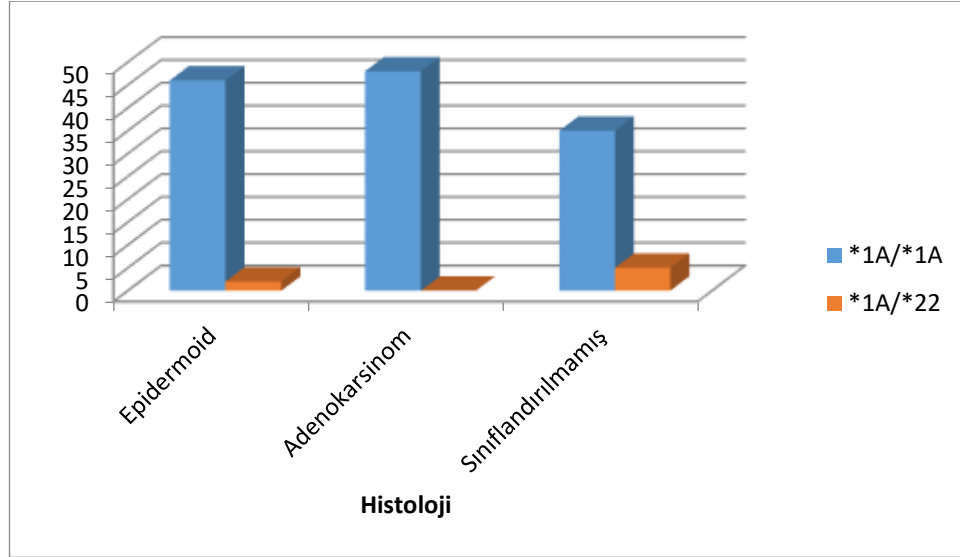
b. Sisplatin-Gemcitabin, Sisplatin-Dosetaksel, Sisplatin-Vinorelbin, Karboplatin-Paklitaksel, SisplatinPaklitaksel



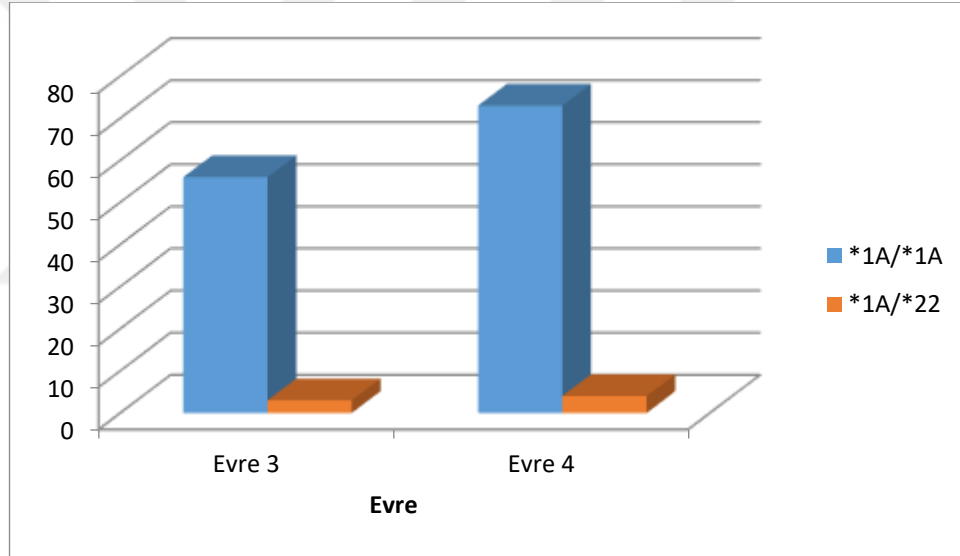
Şekil 3.15. Hasta yaşlarının *CYP3A4**22 polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



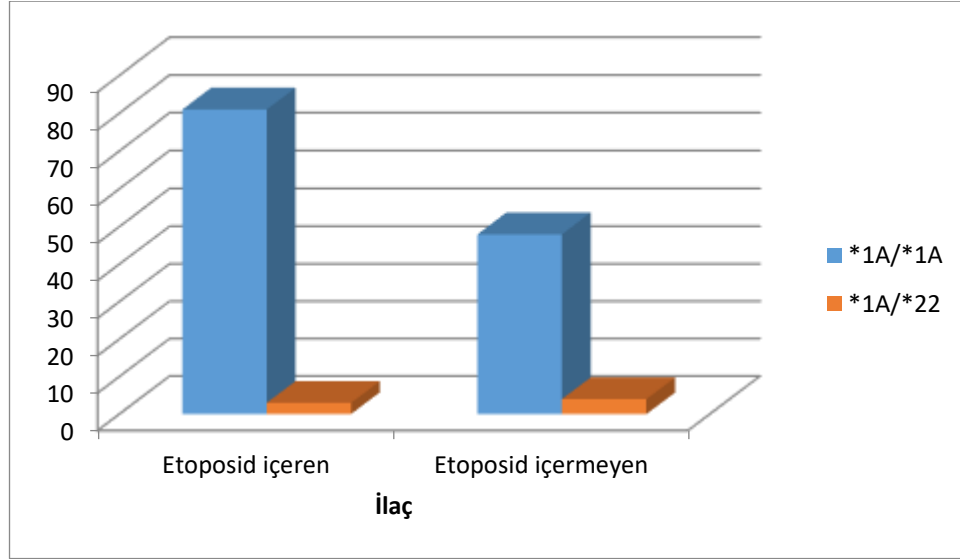
Şekil 3.16. Hasta cinsiyetlerinin *CYP3A4**22 polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



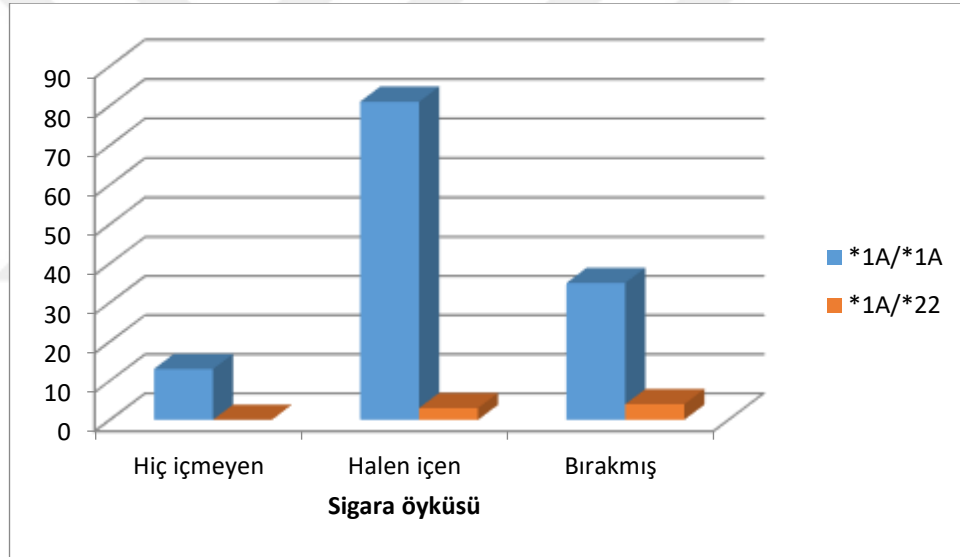
Şekil 3.17. Hastalık histolojilerinin *CYP3A4**22 polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



Şekil 3.18. Hastalık evrelerinin *CYP3A4**22 polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



Şekil 3.19. Kullanılan ilaçların CYP3A4*22 polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı



Şekil 3.20. Hastaların sigara öyküsünün CYP3A4*22 polimorfizmine ait genotiplere göre dağılımı

3.5. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin Hastalarda Kemoterapiye Karşı Verilen Yanıta ve Sağkalım Süresine Etkileri

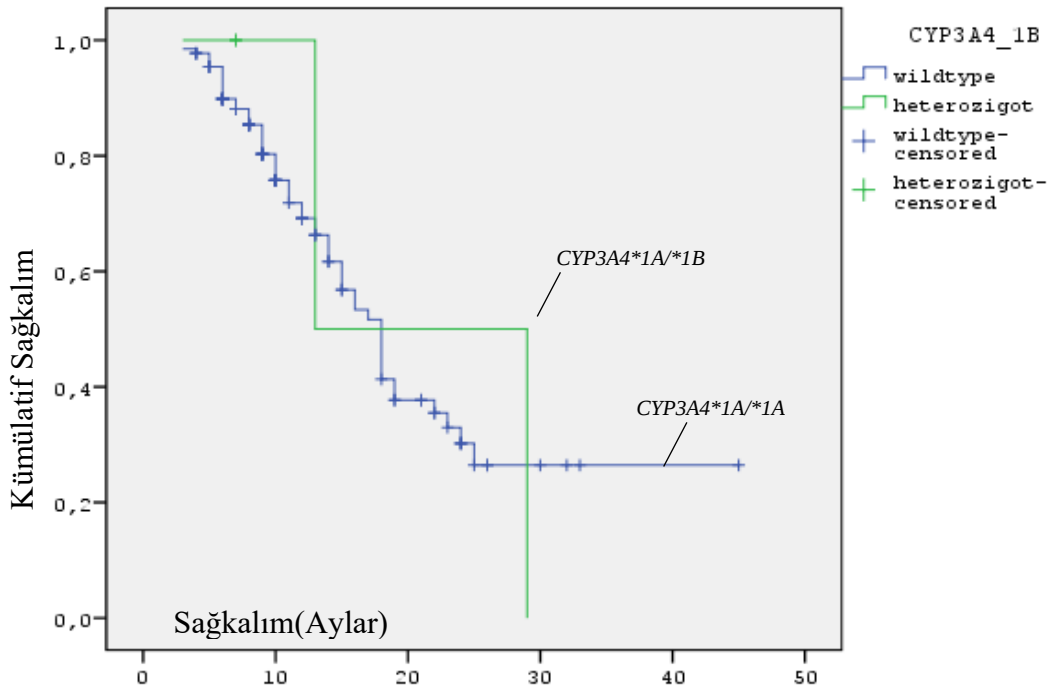
Genelde tedaviye karşı alınan yanıtlarda yaş, cinsiyet, hastalığın evresi, tümör histolojisi, uygulanan ilaç rejimi, sigara içme durumu ve içilen sigaranın miktarı gibi özelliklerin etkisi olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). CYP3A4*1B ve CYP3A4*22

polimorfizmlerinin kemoterapiye yanıtlarının anlamlı olarak değişmediği saptanmıştır. (Çizelge 3.5).

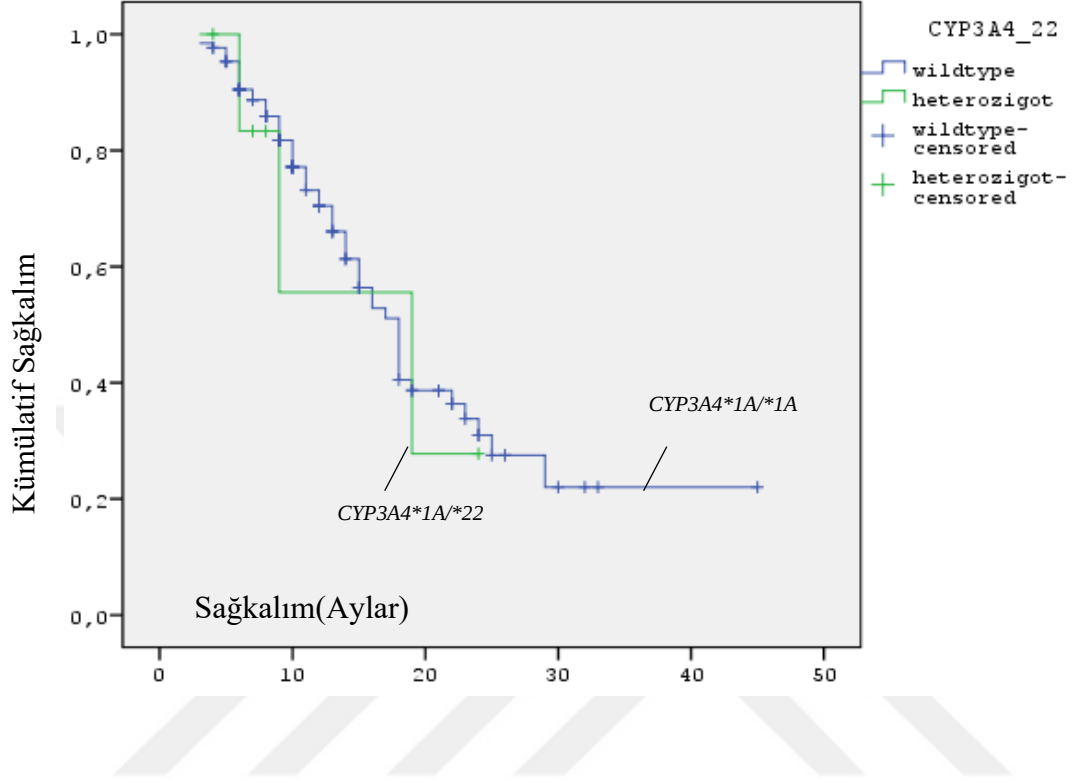
Çizelge 3.5. CYP3A4 genotiplerinin kemoterapiye yanıtlarına göre dağılımı

Polimorfizmlere ait Genotipler	Kemoterapiye yanıt		
	Yanıt veren	Yanıt vermeyen	p
CYP3A4*1B			
CYP3A4*1A/*1A	40	92	0,820
CYP3A4*1A/*1B	1	3	
CYP3A4*22			
CYP3A4*1A/*1A	39	90	0,926
CYP3A4*1A/*22	2	5	

CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerine göre sağkalımlar Kaplan-Meier testi ile hesaplanmış ve genotiplerin sağ kalım sürelerine etkisi Şekil 3.20 ve Şekil 3.21’de gösterilmiştir. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 varyant genotiplerin sağ kalım süresi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerine ait sağkalım süreleri Çizelge 3.6 da gösterilmiştir.



Şekil 3.21. *CYP3A4*1B* polimorfizminin sağkalım üzerine etkisi (yabanıl tipe karşı heterozigot veya mutant; p=0,953)



Şekil 3.22. *CYP3A4*22* polimorfizminin sağkalım üzerine etkisi (yabanıl tipe karşı heterozigot ve mutant; p=0,818)

Çizelge 3.6. *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerine ait sağkalım süreleri

Polimorfizmlere ait Genotipler	n	Sağkalım süresi (Ay)*
<i>CYP3A4*1B</i>		
<i>CYP3A4*1A/*1A</i>	132	18,2
<i>CYP3A4*1A/*1B</i>	4	13,0
<i>CYP3A4*22</i>		
<i>CYP3A4*1A/*1A</i>	129	18,7
<i>CYP3A4*1A/*22</i>	7	15,4

*Sağkalım sürelerine (Aylar) ait ortanca değerler

3.6. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin (HR) Sağkalımla İlişkisi

CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerinin sağkalım ile ilişkisi çoklu regresyon analizi ile düzeltilmiş hazard oranına (HR) göre değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede hastaların yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme ve yanıt durumları için düzeltme yapılarak hazard oranları hesaplanmıştır. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerinin varyant genotiplerinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Çizelge 3.7.)

Çizelge 3.7. CYP3A4 genotiplerinin sağkalımla ilişkisi

Polimorfizmlere ait Genotipler	n	Sağkalım	
		HR (%95 GA) ^a	p
CYP3A4*1B			
CYP3A4*1A/*1A	132	1	
CYP3A4*1A/*1B	4	1,25(0,28-5,60)	0,770
CYP3A4*22			
CYP3A4*1A/*1A	129	1	
CYP3A4*1A/*22	7	2,18(0,58-8,24)	0,250

^aHR: hazard oranı, %95 GA: %95 güven aralığı.

Varyant genotip yabanıl tipe göre karşılaştırılmıştır. HR: hazard oranı, %95 güven aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu, kemoterapi rejimi ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

3.7. Kullanılan Kemoterapötik İlaçlara Göre CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin Sağkalımla İlişkisi

Çalışmada yer alan 136 KHDAK hastasından 86'sı platin ve etoposid 50'si ise etoposid dışında (sisplatin ve gemesitabin, sisplatin ve dosetaksel, sisplatin ve vinorelbin, sisplatin ve paklitaksel) ilaçlarla tedavi almıştır. Çizelge 3.6' de görüldüğü gibi genotiplerin sağ kalım üzerine etkilerinin farklı ilaç kombinasyonları ile tedavi

olan hastalarda değişmediği belirlenmiştir. Yani *CYP3A4*1B* genotipinin varyant allele sahip ve platin ve etoposid alan hastalarda ölüm riskini değiştirmedeği gözlenmiştir($p>0.05$). Benzer durum *CYP3A4*22* varyant alleleline sahip hastalar için de geçerlidir. Ancak bu gruplarda hasta sayısının çok az olması sonucun güvenilirliği azaltmaktadır($p>0.05$)

Çizelge 3.8. Kullanılan kemoterapötik ilaçlara göre platin ve etoposid ile platin ve diğer kemoterapötik ilaçları alan hastalarda *CYP3A4* genotiplerinin sağkalımla ilişkisi.

Platin ve Etoposid bazlı tedavi alan hastalar (n=86)				
Polimorfizmlere ait Genotipler	Ölü	Sağ	HR(%95GA)	p değeri
<i>CYP3A4*1B</i>				
<i>CYP3A4*1A/*1A</i>	30	53	1	
<i>CYP3A4*1A/*1B</i>	1	2	1,69(0,19-15,16)	0,639
<i>CYP3A4*22</i>				
<i>CYP3A4*1A/*1A</i>	30	53	1	
<i>CYP3A4*1A/*22</i>	1	2	5,01(0,53-49,98)	0,158
Platin ve Etoposid bazlı tedavi almayan hastalar (n=50)				
Polimorfizmlere ait Genotipler	Ölü	Sağ	HR(%95GA)	p değeri
<i>CYP3A4*1B</i>				
<i>CYP3A4*1A/*1A</i>	25	24	1	
<i>CYP3A4*1A/*1B</i>	1	0	0,60(0,56-6,47)	0,674
<i>CYP3A4*22</i>				
<i>CYP3A4*1A/*1A</i>	24	22	1	
<i>CYP3A4*1A/*22</i>	2	2	3,0(0,43-20,92)	0,268

^a HR: hazard oranı, %95 GA: %95 güven aralığı.

3.8. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 Polimorfizmlerinin Metabolize Etme Hızlarının Sağkalım Süresine Etkileri

Çalışmada CYP3A4*1B heterozigot ve CYP3A4*22 yabanıl tipe (CYP3A4*1A/*1A) sahip bireylerin, CYP3A4*1B yabanıl tip (CYP3A4*1A/*1A) ve CYP3A4*22 heterozigot (CYP3A4*1A/*22) taşıyan bireylere göre sağkalım süresi ay bazında artmıştır fakat anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. ($p<0.05$)

Çizelge 3.9. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 hızlarının sağkalım süresi üzerine etkileri

Polimorfizmlere ait Genotipler	n	Sağkalım Süresi(Ay)*	HR (%95 GA) ^a	p
(CYP3A4*1A/*1A+CYP3A4*1A/*22) ¹	4	13	1	0.886
(CYP3A4*1A/*1B+CYP3A4*1A/*1A) ²	7	19	1,21(0.01-1.25)	

¹ Yavaş metabolize eden

² Hızlı metabolize eden

*Sağkalım sürelerine(aylar) göre ortanca değerler

^aHR: hazard oranı, %95 GA: %95 güven aralığı.

Varyant genotip yabanıl tipe göre karşılaştırılmıştır. HR: hazard oranı, %95 güven aralığı, yaş, cinsiyet, histoloji, evre, sigara içme durumu, kemoterapi rejimi ve kemoterapi yanıtına göre düzeltilmiş çoklu regresyon Cox proportional hazard modeli ile hesaplanmıştır.

4. TARTIŞMA

Akciğer kanseri özellikle erkeklerde dünyada görülen en sık kanser türü olup kanserden ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Benzer durum Türkiye’de de gözlenmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Verileri, 1999). Akciğer kanserli hastaların üçte ikisi ameliyat edilemeyen lezyonlara sahiptirler. Bu hastalara ağır kemoterapi uygulansa dahi çoğu bir yıl içinde ölmektedir. Özellikle kanser olgularının % 80-85’ini oluşturan küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda kemoterapiye yanıt % 30-50 gibi çok düşük düzeydedir (Bai ve ark., 1996; Giovino, 2002; Rosell ve ark., 2004). Bu nedenle bu tip hastalarda kemoterapinin başarılı olmamasının nedenlerinin araştırılması son derece önem arz etmektedir. Bu bağlamda son zamanlarda ilaç rezistans mekanizmaları üzerindeki çalışmalar oldukça yoğunluk kazanmış ve kanser hücrelerinin kemorezistansında çeşitli faktörlerin rol oynadığı saptanmıştır. Son zamanlarda sigara içiminin daha fazla karsinojen-DNA katım ürünü oluşturduğu ve bunların p53 tümör baskılayıcı gibi bazı genlerde mutasyona yol açarak daha agresiv ve kemoterapiye dirençli tümörlerin oluşmasına yol açarak sonuçta daha kısa sağ kalım süresine neden olabileceği bildirilmektedir.

Kanser tedavisinden sonra yaşam sürelerinde görülen kişiler arası farklılıkların bireye ve tümöre ilişkin sebepler dahil birçok sebebi olmakla birlikte, ilaç metabolize eden enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler de bu sebeplerden biri olabilmektedir (Ekhart ve ark., 2009). Ksenobiyotik metabolizmasında görev alan sitokrom P450 enzimlerinin polimorfizmleri ile akciğer kanseri hastalarının yaşam süreleri ve kemoterapiye verdikleri yanıtları arasındaki ilişkiler üzerinde son zamanlarda oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. Bu konuda da enteresan verilere ulaşılmaktadır. Örnek verilecek olursa; *GSTP1* (İle114Val) polimorfizminin küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında sağkalım süresini kemoterapiye yanıtı olumlu yönde değiştirmedeği fakat uzattığı gösterilmiştir (Lu ve ark., 2006; Ada ve ark., 2010). Buna benzer bulgular, anlamlı olmasa da, *CYP1B1**4 polimorfizminin (mutant

genotipi taşıyanların) yaşam sürelerinin ileri devre KHDAK hastalarında kısaldığı da gözlenmiştir (Ada ve ark., 2010).

CYP3A4 enzimi akciğerde bulunmaktadır (Mace ve ark., 1998). CYP3A4 sigara dumanında bulunan prokarsinojenler arasındaki PAH'lardan örneğin benzo(a)pireni (BaP), N9-nitrozonornikotini ve aflatoksin B₁'i karsinojenik etkili metabolitlerine dönüştürür (Guengerich et al., 2005; Pelkonen et al., 2008). Nitekim sigara içenlerin akciğer bronşalveoler makrofajlarında PAH-DNA katım ürün düzeyleri ile CYP3A protein miktarı arasında anlamlı pozitif bir ilişki de saptanmıştır (Piipari ve ark., 2000). Ayrıca CYP3A4 etoposid, tamoksifen, doketaksel, siklofosfamid, ifosfamid, paklitaksel, gefitinib, imatinib, vinkristin ve teniposid gibi çok sayıda antineoplastik ilacın metabolizmasında rol oynadığından ilaç rezistansı da ilgilidir (Michael & Doherty, 2007; van Schaik, 2008).

En çok bilinen ve çalışılmış olan CYP3A4 polimorfizmi CYP3A4*1B (A>G, rs2740574) olandır (Rebbeck ve ark., 1998). CYP3A4*1B G allelinin enzim aktivitesi artmaktadır (Amirimani ve ark., 2003). Diğer önemli olanı son yıllarda tanımlanmış olan CYP3A4*22 (C>T, rs35599367) polimorfizmidir (Wang ve ark., 2011). CYP3A4*22 T allelin enzim aktivitesi ve mRNA ekspresyonu azalmaktadır (Wang ve ark., 2011). CYP3A4*1B mutant allel frekansları etnik farklılıklar da göstermektedir. Beyaz ırkta % 3,6-9,6 Afrikalı Amerikalılarda % 48-80, İspanyollarda % 9,3-10,7, Suudilerde % 8,9, Ganalılarda % 69 ve Han Çinlilerinde % 97 olarak bildirilmektedir (Keshava ve ark., 2004; Zhou ve ark., 2011). Ayrıca klinik veriler CYP3A4*1B polimorfizmi ile kanser riski arasında ilişkiyi de göstermiştir. Dally ve ark.'ları (2003) CYP3A4*1B polimorfizminin küçük hücreli akciğer riskini arttırdığını göstermişlerdir. Benzer bulgu Afrika toplumunda prostat kanseri için bildirilmektedir (Zhou ve ark., 2013).

Son yıllarda bu CYP polimorfizlerinin kemoterapi alan kanser hastalarında klinik sonuçları etkileyip etkilemeyeceği ve bu polimorfizmlerin kemoterapi alan hastalarda kemoterapiye yanıtları ve yaşam sürelerini öngörmede yararlı birer moleküler gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağı yönünde araştırmalar

yapılmaya başlanmıştır. Assis ve ark.,(2013) platin bazlı kemoterapi alan over kanserli hastalarda *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin kemoterapiye yanıt ve yaşam süreleri üzerine etkilerini irdemişlerdir. Choi ve ark., (2015) ise *CYP3A4*1B* polimorfizminin akciğer dahil çeşitli kanser hastalarında kemoterapiye yanıtları üzerine etkilerini incelemişlerdir.

CYP3A4 polimorfizmlerinin kemoterapiye yanıt veya yaşam süreleriyle ilişkisinin irdelendiği iki çalışmadan birinde *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin platin bazlı kemoterapi alan over kanserli hastalarda kemoterapiye yanıt ve yaşam süreleri üzerine etkileri incelenmiştir (Assis ve ark., 2013). *CYP3A4*1B* AA genotipe sahip hastaların G taşıyıcı genotiplerine oranla ve *CYP3A4*1B* AA ile birlikte *CYP3A4*22* T taşıyıcı genotipine sahip hastaların ise *CYP3A4*1B* G taşıyıcı ile birlikte *CYP3A4*22* CC genotipine sahip hastalara oranla daha uzun yaşadıklarını saptanmıştır. Diğer çalışmada ise *CYP3A4*1B* polimorfizminin akciğer dahil çeşitli kanser hastalarında kemoterapiye yanıtları üzerine etkileri irdelenmiştir (Choi ve ark., 2015). Ancak ancak az sayıda ve histolojisi belirtilmemiş akciğer kanseri hastaları ile mide, baş ve boyun ile özafagus kanseri hastaların gen polimorfizmi ve klinik sonuçlarını birleştirilerek değerlendirilen bu çalışmada *CYP3A4*1B* polimorfizmi ile dosetaksel ile birlikte sisplatin doxorubusin, ifosfamid ve kapesitabin alan hastalarda kemoterapiye olan yanıt arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Buna karşın *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında özellikle platin bazlı kemoterapiye yanıt ve buna bağlı sağkalım süresi üzerine olası etkilerinin bildiğimiz kadarı ile araştırılmadığı gözlenmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada günümüzde geçerli standart bir tedavi yöntemi içinde yer alan platin bazlı ilaçlarla tedavi gören KHDAK hastalarında kemoterapiye yanıtın düşük olduğu gerçeğinden hareketle *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* enzimlerindeki aktivite değişimlerinin metabolit düzeylerinde farklılığa neden olabileceği ve hastaların kemoterapiye yanıtları ile sağkalım sürelerine etkiyip etkimediğini çalışmak hedeflenmiştir. Bu konunun aydınlatılması ile bu tip akciğer kanserinde platin bazlı kemoterapiye yanıtta bu polimorfik genlerin katkısının olup olmadığı ortaya konularak kemoterapiye yanıtta gösterge olarak kullanılabilirliği ve

sonuçta bireysel bazda etkili tedavi için farklı kemoterapi rejimlerinin uygulanmasına olanak sağlayabilmeleri açısından son derece önemlidir.

Bu çalışmada ileri evre KHDAK hastalarında *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin genotipleri ve kemoterapiye yanıtla sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ek olarak, farklı kemoterapi uygulaması durumunda da her iki varyant alleli taşıyan bireylerde yanıt ve ölüm riskleri de anlamlı olarak değişmemiştir. Çalışmada *CYP3A4*1B* heterozigot ve *CYP3A4*22* yabanıl tipe (*CYP3A4*1A/*1A*) sahip bireylerin, *CYP3A4*1B* yabanıl tip (*CYP3A4*1A/*1A*) ve *CYP3A4*22* heterozigot (*CYP3A4*1A/*22*) taşıyan bireylere göre sağkalım süresi ay bazında artmıştır fakat anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Her iki polimorfizmde de mutant allelli taşıyan bireylerin oldukça az olması ikili mutant allellerin birlikte sağ kalım veya kemoterapiye yanıt ilişkisinin ortaya konmasında önemli bir eksiklik oluşturabilir. Dolayısıyla daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışma bu yönde daha aydınlatıcı bilgi sağlamaya yardımcı olabilir.

Bu çalışmada *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmleri ile platin bazlı kemoterapötik ajanlara olan yanıt ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ileri evre KHDAK hastalarında gösterilmektedir. Ayrıca, bu çalışma, *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin hem platin ve etoposid hem de etoposid ve diğer, kemoterapötikleri alan (sisplatin+gemositabin, sisplatin+doksetaksel, sisplatin+vinorelbin, karboplatin+paklitaksel, sisplatin+paklitaksel) hastaların ilaca olan yanıtlarının farklı olmadığını göstermiştir. İlâveten bu farklı platin bazlı kemoterapi uygulamalarında da bu bahsedilen polimorfizmlerin sağkalım üzerine olan etkilerinin değişmediğinin görülmesi, bu polimorfizmlerin platin bazlı tedavi uygulamasında alınan yanıt ile sağkalımın öngörülebilmesi yönünde bir gösterge olamayacaklarını göstermektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışma ileri evre (III ve IV) küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda;

- a- *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin platin bazlı kemoterapiye yanıtı değiştirmedini,
- b- *CYP3A4*1B* ve *CYP3A4*22* polimorfizmlerinin sağkalım üzerine etkilerinin olmadığını,
- c- Genotiplerin kemoterapiye karşı verdikleri yanıtın yaş, cinsiyet, sigara içme durumları, uygulanan farklı ilaç rejimi, hastalığın evresi ve tümör histolojisi ile etkilenmediğini
- d- Kemoterapiye yanıtla sağkalım arasında bir ilişkinin bulunmadığını,
- e- Genotiplerin sağkalımla ilişkilerinin kemoterapiye karşı verdikleri yanıt, yaş, cinsiyet, sigara içme durumları, uygulanan farklı ilaç rejimi, hastalığın evresi ve tümör histolojisi ile etkilenmediğini,
- f- Polimorfizmlerin sağkalım üzerine etkilerinin farklı ilaç kombinasyonları ile tedavi edilen hastalarda değişmediğini

ortaya koymaktadır.

ÖZET

Akciğer Kanserinde Metabolik (CYP3A4) Polimorfizmin İlaç Rezistansındaki Rolü

Akciğer kanseri özellikle erkeklerde dünyada görülen en sık kanser türü olup kanserden ölümlerde birinci sırada yer almaktadır. Olguların çoğunu oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda tedavide en sık kullanılan standart protokol platinum bazlı kemoterapiye yanıt oldukça düşük düzeydedir. Dolayısıyla hastalarda kemoterapinin başarılı olmamasının nedenlerinin araştırılması son derece önem arz etmektedir. Antineoplastik ilaçların metabolizmasında görev alan CYP3A4 polimorfik olup CYP3A4 polimorfizmlerinin antineoplastik ilaçlara karşı gelişen rezistans ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca sigara dumanındaki özellikle polisiklik aromatik hidrokarbonların karsinojenik metabolitlerine dönüşümüne ve daha fazla karsinojen-DNA katım ürünü oluşumuna katkıda bulunduğu ve bu oluşumun p53 tümör baskılayıcı gibi bazı genlerde mutasyona yol açarak daha agresiv ve kemoterapiye dirençli tümörlerin oluşmasına yol açarak sonuçta daha kısa sağ kalım süresine neden olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda CYP3A4 polimorfizmlerinin kemoterapi alan over kanseri hastalarında yaşam süresi gibi klinik sonuçlara etkideği de gösterilmiştir. İlâveten, bazı CYP3A4 polimorfizmlerinin akciğer kanser riskini de arttırabildiği bildirilmiştir. Ancak CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerinin küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda klinik sonuçlara etkisiyle ilgili çalışmaya rastlanmamaktadır. Dolayısıyla bu çalışmada CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerinin tek başlarına ve birlikte platin bazlı ilaçlarla kemoterapi gören ileri evreli (III ve IV) KHDAK hastalarda kemoterapiye yanıt ile sağ kalım süreleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 genetik polimorfizm analizleri lenfositlerden elde edilen DNA kullanılarak real time (gerçek zamanlı) PCR metodu ile gerçekleştirilmiştir. CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerinin platin bazlı kemoterapiye yanıtları anlamlı olarak etkilemediği saptanmıştır. Genotiplerin kemoterapiye verdikleri yanıtlarla yaş, cinsiyet, sigara içimi, kemoterapi tedavi rejimi, tümör evresi ve histolojisi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, hastalığın evresi ve tümör histolojisi için düzeltilmiş çoklu regresyon analizi sonucunda CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerinin sağkalım üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Farklı kemoterapötiklerle tedavi edilen hastalarda da CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 gen polimorfizmlerinin sağkalıma anlamlı olarak etkilemedikleri gözlenmiştir. Bu sonuçlar CYP3A4*1B ve CYP3A4*22 polimorfizmlerinin ileri evre KHDAK hastalarında kemoterapiye yanıt ve sağkalım süresi üzerine etkilerinin bulunmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, CYP3A4, İlaç direnci, Metabolik polimorfizm

SUMMARY

The Role Of Metabolic (CYP3A4) Polymorphism In Drug Resistance In Lung Cancer.

Lung cancer is an increasing worldwide public health problem particularly in men and is responsible for the majority of the deaths arising from cancers. Most of the lung cancers are non-small cell lung cancer (NSCLC) and response to standard platinum based chemotherapy is rather poor in these patients. Thus, the investigation of the reasons behind this failure of chemotherapy and thus possibly poorer survival in these patients is very important. CYP3A4, playing role in the metabolism of antineoplastic agents, is polymorphic and there can be an association between the CYP3A4 polymorphisms and resistance to antineoplastic agents. In recent years, cigarette smoke, through polymorphic CYP3A4 enzyme, has been reported to cause elevated levels of carcinogen DNA-adducts which in turn form aggressive tumors by mutating and thus inactivating tumor suppressor genes (such as p53) and thereby increase resistance to chemotherapeutics and decrease the survival rates of patients with NSCLC. In recent years CYP3A4 polymorphisms have been shown to alter clinical results like survival in ovarian cancer patients. In addition, epidemiological studies showed that some CYP3A4 polymorphisms might be related with increased risk for lung cancer. However, in lung cancer, for CYP3A4*1B and CYP3A4*22 polymorphisms, there exists no data in this regard. Thus, in this study, we aimed to determine the effect of CYP3A4*1B and CYP3A4*22 polymorphisms on response to chemotherapy and survival in advanced stage (III and IV) NSCLC patients treated with platinum based therapy. CYP3A4*1B and CYP3A4*22 genetic polymorphism analyses were determined by using the real time PCR method, by using lymphocyte DNA. The polymorphisms of CYP3A4*1B and CYP3A4*22 did not significantly influence the responses to platinum based chemotherapy. No significant associations were noted between the responses of genotypes to chemotherapy and age, sex, smoking status, chemotherapy treatment status, tumor stage and histology ($p>0.05$). Multivariate analysis, (after adjustment for age, gender, tumor histology, disease stage, smoking status and response to chemotherapy) also revealed CYP3A4*1B and CYP3A4*22 polymorphisms had no significant effects on survival rates in advanced stage NSCLC patients ($p>0.05$). Subgroup analysis showed that the effects of CYP3A4*1B and CYP3A4*22 polymorphisms on survival were not different among the patients treated with distinct chemotherapeutics. These results show that the CYP3A4*1B and CYP3A4*22 polymorphisms either alone or in combination did not influence the response to chemotherapy and survival in advanced stage NSCLC patients.

Keywords: Chemoresistance, CYP3A4, Lung cancer, Metabolic polymorphism

KAYNAKLAR

- ADAMS JM, CORY S. (2001). Life-or-Death Decisions by the Bcl-2 Protein Family. *Trends in Biochemical Sciences*, **26**: 61-66.
- ADRAIN C, MARTIN SJ. (2001). The Mitochondrial Apoptosome: A Killer Unleashed by the Cytochrome C. *Trends in Biochemical Sciences*, **26**: 390-397.
- ALLES A, ALLEY K, BARRETT JC, BUTTYAN R, COLUMBANO A, COPE FO, et al. (1991). Apoptosis: A General Comment. *The FASEB Journal*, **5**: 2127-2128.
- ANONIM. 2010. Kanser Hastalığı Konusunun Araştırılarak Alınması Gereken Önlemlerin Belirlenmesi Amacıyla Kurulan Meclis Araştırması Komisyonu Raporu
- Web Sitesi: <https://acikerisim.tbmm.gov.tr/xmlui/handle/11543/134>, Erişim Tarihi: 01.01.2020
- ANONYMOUS. (1983). Nomenclature Committee of Iub (Nc-Iub) and Iub-Iupac Joint Commission on Biochemical Nomenclature (Jcfn). *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **220**: 321-324.
- ASSIS J, PEREIRA D, GOMES M, MARQUES D, MARQUES I, NOGUEIRA A, et al. (2013). Influence of Cyp3a4 Genotypes in the Outcome of Serous Ovarian Cancer Patients Treated with First-Line Chemotherapy: Implication of a Cyp3a4 Activity Profile. *International journal of clinical and experimental medicine*, **6**: 552.
- BAINES C. (2010). Role of the Mitochondrion in Programmed Necrosis. *Frontiers in Physiology*, **1**.
- BARNES LA. (1996). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th Ed. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, Vol. 3, McGraw Hill, New York, 1995, Pp. 4605. *American Journal of Medical Genetics*, **66**: 87-87.
- BEADSMOORE CJ, SCREATON NJ. (2003). Classification, Staging and Prognosis of Lung Cancer. *European Journal of Radiology*, **45**: 8-17.
- BORCH RF, PLEASANTS ME. (1979). Inhibition of Cis-Platinum Nephrotoxicity by Diethyldithiocarbamate Rescue in a Rat Model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **76**: 6611-6614.
- 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: a cancer journal for clinicians*, **68**: 394-424.
- CHIRINO YI, PEDRAZA-CHAVERRI J. (2009). Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*, **61**: 223-242.

- CHOI JR, KIM J-O, KANG DR, SHIN J-Y, ZHANG XH, OH JE, et al. (2015). Genetic Variations of Drug Transporters Can Influence on Drug Response in Patients Treated with Docetaxel Chemotherapy. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, **47**: 509.
- CLEAVER JE. (1994). It Was a Very Good Year for DNA Repair. *Cell*, **76**: 1-4.
- CORY S, ADAMS JM. (2002). The Bcl2 Family: Regulators of the Cellular Life-or-Death Switch. *Nature Reviews Cancer*, **2**: 647-656.
- CROSS F, ROBERTS J, WEINTRAUB H. (1989). Simple and Complex Cell Cycles. *Annual Review of Cell Biology*, **5**: 341-396.
- CURTIN J, COTTER T. (2003). Curtin Jf, Cotter Tg.. Live and Let Die: Regulatory Mechanisms in Fas-Mediated Apoptosis. *Cell Signal* **15**: 983-992. *Cellular signalling*, **15**: 983-992.
- D'ADDARIO G, FELIP E, GROUP EGW. (2009). Non-Small-Cell Lung Cancer: Esmo Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of oncology*, **20**: iv68-iv70.
- DALLY H, EDLER L, JÄGER B, SCHMEZER P, SPIEGELHALDER B, DIENEMANN H, et al. (2003). The Cyp3a4* 1b Allele Increases Risk for Small Cell Lung Cancer: Effect of Gender and Smoking Dose. *Pharmacogenetics and Genomics*, **13**: 607-618.
- DANIAL NN, KORSMEYER SJ. (2004). Cell Death: Critical Control Points. *Cell*, **116**: 205-219.
- ELMORE S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, **35**: 495-516.
- FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M, et al. (2015). Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in Globocan 2012. *International Journal of Cancer*, **136**: E359-E386.
- FLATT P, PIETENPOL J. (2000). Mechanisms of Cell-Cycle Checkpoints: At the Crossroads of Carcinogenesis and Drug Discovery. *Drug metabolism reviews*, **32**: 283-305.
- FOSSELLA FV. (2002). Docetaxel in Second-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **3**: S23-S28.
- FOSTER JR. (1997). The Role of Cell Proliferation in Chemically Induced Carcinogenesis. *Journal of Comparative Pathology*, **116**: 113-144.
- GAGA M, POWELL CA, SCHRAUFNAGEL DE, SCHÖNFELD N, RABE K, HILL NS, et al. (2013). An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: The Role of the Pulmonologist in the Diagnosis and Management of Lung Cancer. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **188**: 503-507.

- GIACINTI C, GIORDANO A. (2006). Rb and Cell Cycle Progression. *Oncogene*, **25**: 5220-5227.
- GRONAU S, KOENIG-GREGER D, JERG M, RIECHELMANN H. (2003). Gstm1 Enzyme Concentration and Enzyme Activity in Correlation to the Genotype of Detoxification Enzymes in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Oral Diseases*, **9**: 62-67.
- GÜLTEKİN M, BOZTAŞ G. (2014). Türkiye Kanseri İstatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 43.
- HANAHAN D, WEINBERG RA. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, **100**: 57-70.
- HENGARTNER MO. (2000). The Biochemistry of Apoptosis. *Nature*, **407**: 770-776.
- HO A, DOWDY SF. (2002). Regulation of G1 Cell-Cycle Progression by Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Current Opinion in Genetics & Development*, **12**: 47-52.
- HUANG Z, GUENGERICH F, KAMINSKY L. (1998). 16 α -Hydroxylation of Estrone by Human Cytochrome P4503a4/5. *Carcinogenesis*, **19**: 867-872.
- INOUE K, INAZAWA J, NAKAGAWA H, SHIMADA T, YAMAZAKI H, GUENGERICH FP, et al. (1992). Assignment of the Human Cytochrome P-450 Nifedipine Oxidase Gene (Cyp3a4) to Chromosome 7 at Band Q22. 1 by Fluorescence in Situ Hybridization. *Japanese Journal of Human Genetics*, **37**: 133-138.
- ISLAM MS, MOSTOFA A, AHMED MU, SAYEED MSB, HASSAN MR, HASNAT A. (2014). Association of Cyp3a4, Cyp3a5 Polymorphisms with Lung Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Tumor Biology*, **35**: 1671-1678.
- KADLUBAR FF, BERKOWITZ GS, DELONGCHAMP RR, WANG C, GREEN BL, TANG G, et al. (2003). The Cyp3a4* 1b Variant Is Related to the Onset of Puberty, a Known Risk Factor for the Development of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, **12**: 327-331.
- KAUFMANN SH, HENGARTNER MO. (2001). Programmed Cell Death: Alive and Well in the New Millennium. *Trends in Cell Biology*, **11**: 526-534.
- KESHAHA C, MCCANLIES EC, WESTON A. (2004). Cyp3a4 Polymorphisms—Potential Risk Factors for Breast and Prostate Cancer: A Huge Review. *American journal of epidemiology*, **160**: 825-841.
- KING KL, CIDLOWSKI JA. (1998). Cell Cycle Regulation and Apoptosis. *Annual Review of Physiology*, **60**: 601-617.
- KOPNIN B. (2000). Targets of Oncogenes and Tumor Suppressors: Key for Understanding Basic Mechanisms of Carcinogenesis. *Biochemistry. Biokhimiia*, **65**: 2-27.

- KUEHL P, ZHANG J, LIN Y, LAMBA J, ASSEM M, SCHUETZ J, et al. (2001). Sequence Diversity in Cyp3a Promoters and Characterization of the Genetic Basis of Polymorphic Cyp3a5 Expression. *Nature genetics*, **27**: 383-391.
- LABAZI M, PHILLIPS AC. (2003). Oncogenes as Regulators of Apoptosis. *Essays in Biochemistry*, **39**: 89-104.
- LIN J-S, LU C-W, HUANG C-J, WU P-F, ROBINSON D, KUNG H-J, et al. (1998). Protein-Tyrosine Kinase and Protein-Serine/Threonine Kinase Expression in Human Gastric Cancer Cell Lines. *Journal of Biomedical Science*, **5**: 101-110.
- LOWITZ BB, CASCIATO DA (2004). Medical Oncology & Principles of Cancer Biology. Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins.
- MASON PA, MATHESON EC, HALL AG, LIGHTOWLERS RN. (2003). Mismatch Repair Activity in Mammalian Mitochondria. *Nucleic acids research*, **31**: 1052-1058.
- MOGNOL GP, CARNEIRO FRG, ROBBS BK, FAGET DV, VIOLA JPB. (2016). Cell Cycle and Apoptosis Regulation by Nfat Transcription Factors: New Roles for an Old Player. *Cell death & disease*, **7**: e2199-e2199.
- PARIS PL, KUPELIAN PA, HALL JM, WILLIAMS TL, LEVIN H, KLEIN EA, et al. (1999). Association between a Cyp3a4 Genetic Variant and Clinical Presentation in African-American Prostate Cancer Patients. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, **8**: 901-905.
- PEDICONI N, IANARI A, COSTANZO A, BELLONI L, GALLO R, CIMINO L, et al. (2003). Differential Regulation of E2f1 Apoptotic Target Genes in Response to DNA Damage. *Nature Cell Biology*, **5**: 552-558.
- PIIPARI R, SAVELA K, NURMINEN T, HUKKANEN J, RAUNIO H, HAKKOLA J, et al. (2000). Expression of Cyp1a1, Cyp1b1 and Cyp3a, and Polycyclic Aromatic Hydrocarbon-DNA Adduct Formation in Bronchoalveolar Macrophages of Smokers and Non-Smokers. *International Journal of Cancer*, **86**: 610-616.
- RAFF MC. (1996). Size Control: The Regulation of Cell Numbers in Animal Development. *Cell*, **86**: 173-175.
- ROSADO-DE-CHRISTENSON ML, TEMPLETON PA, MORAN CA. (1994). Bronchogenic Carcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics*, **14**: 429-446.
- SENDEROWICZ AM, SAUSVILLE EA. (2000). Preclinical and Clinical Development of Cyclin-Dependent Kinase Modulators. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **92**: 376-387.
- TAVIRA B, COTO E, DIAZ-CORTE C, ALVAREZ V, LÓPEZ-LARREA C, ORTEGA F. (2013). A Search for New Cyp3a4 Variants as Determinants of Tacrolimus Dose Requirements in Renal-Transplanted Patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, **23**: 445-448.

- TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, GETTINGER SN, SMITH DC, MCDERMOTT DF, et al. (2012). Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-Pd-1 Antibody in Cancer. *New England Journal of Medicine*, **366**: 2443-2454.
- TRAVIS WD, BRAMBILLA E, NOGUCHI M, NICHOLSON AG, GEISINGER KR, YATABE Y, et al. (2011). International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, **6**: 244-285.
- TÜRKYILMAZ M, HACIKAMILOĞLU E, BARAN DENİZ E, BOZTAŞ G, DÜNDAR S, KAVAK ERGÜN A. (2018). *Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015*. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara.
- VELLA F. (1996). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Seventh Edition: Edited by C R Scriver, a L Beaudet, W S Sly and D Valle. P 4605. McGraw-Hill, New York. 1995. Isbn 0-07-909826-6. *Biochemical Education*, **24**: 65.
- VERMEULEN K, BERNEMAN ZN, VAN BOCKSTAELE DR. (2003). Cell Cycle and Apoptosis. *Cell Proliferation*, **36**: 165-175.
- VURAL N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, **73**: 381.
- WANG DG, FAN J-B, SIAO C-J, BERNO A, YOUNG P, SAPOLSKY R, et al. (1998). Large-Scale Identification, Mapping, and Genotyping of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Human Genome. *Science*, **280**: 1077-1082.
- WANG Y, SUH Y-A, FULLER MY, JACKSON JG, XIONG S, TERZIAN T, et al. (2011). Restoring Expression of Wild-Type P53 Suppresses Tumor Growth but Does Not Cause Tumor Regression in Mice with a P53 Missense Mutation. *The Journal of Clinical Investigation*, **121**: 893-904.
- WAXMAN DJ, ATTISANO C, GUENGERICH FP, LAPENSON DP. (1988). Human Liver Microsomal Steroid Metabolism: Identification of the Major Microsomal Steroid Hormone 6 β -Hydroxylase Cytochrome P-450 Enzyme. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **263**: 424-436.
- WERK AN, CASCORBI I. (2014). Functional Gene Variants of Cyp3a4. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **96**: 340-348.
- YUAN J, YANKNER BA. (2000). Apoptosis in the Nervous System. *Nature*, **407**: 802-809.
- YURDAKUL AS, KOCATÜRK C, BAYIZ H, GÜRSOY S, BIRCAN A, ÖZCAN A, et al. (2015). Patient and Physician Delay in the Diagnosis and Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer in Turkey. *Cancer epidemiology*, **39**: 216-221.
- YÜKSEL N. (2001). Sitokrom P450 Enzim Sistemi Ve İlaç Etkileşimleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, **4**: 5-16.

ZHENG W, JIN F, DUNNING LA, SHU X-O, DAI Q, WEN W-Q, et al. (2001). Epidemiological Study of Urinary 6 β -Hydroxycortisol to Cortisol Ratios and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, **10**: 237-242.



EKLER

Ek-1. Anket Formu

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. Bulunduğunuz Ortamda (Ev/İş) 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 ☐

12. Başka Sağlık Sorunlarınız Var mı?

Var ☐ Yok ☐

Neler?

13. Aile Bireylerinizde ve Sizde Herhangi bir Genetik Hastalık Var mı? (şeker Hastalığı, Kanser gibi) Nedir?

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

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

15. 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 (Rıza) Formu

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:

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Burcu Emine GÜNEY
Doğum Yeri ve Tarihi : Rize/Çamlıhemşin 20.08.1992
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
İletişim Adresi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı Klinik Araştırma Birimi
Mamak /ANKARA
Cep : 05345124605
Elektronik Posta :

II- Eğitimi

Lisans:

2014 Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölümü, Ankara

Lise:

2010 Bahçelievler Deneme Lisesi, Ankara

III. Ünvanları

2015 Klinik Araştırma Saha Koordinatörü
2014 Biyolog

IV. Mesleki Deneyimi

2017-halen Türkiye Kemik İliği Transplantasyon Vakfı İktisadi İşletmesi
2015-2017 Atlas CRO
2015 Monitor CRO