

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**BAŞ VE BOYUN KANSERİNDE FAM57A GENİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ELİF BALTACI

**DANIŞMAN
PROF. DR. TURGUT ULUTİN**

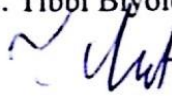
**GENETİK ANABİLİM DALI
GENETİK PROGRAMI**

İSTANBUL-2016

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, Genetik Programında Yüksek Lisans öğrencisi Elif BALTACI tarafından Prof. Dr. Turgut ULUTİN'in danışmanlığında hazırlanan "Baş ve Boyun Kanserinde FAM57A Geninin Araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 17/ 10 /2016 tarihinde yapılan Tez savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

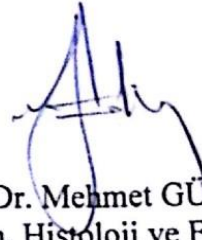
Prof. Dr. Turgut ULUTİN
İ.Ü. C.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.



Prof. Dr. Nur BUYRU
İ.Ü. C.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.



Prof. Dr. Mehmet GÜRTEKİN
İst.Aydın Ün. Histoloji ve Embriyoloji A.D.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ELİF BALTAÇI



İTHAF

Bütün hayatım boyunca beni destekleyen; gösterdikleri sevgi ve sabırla her zaman yanımda olan canım aileme;

Annem Zübeyde BALTACI' ya

Babam Ömer BALTACI' ya

Kardeşim Eren BALTACI' ya ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Tez Danışman hocam Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgut Ulutin 'e,

Eğitimim boyunca üzerimdeki emeği, desteği, tez aşamasındaki anlayışı ve sabrının yanı sıra kendisinden bir bilim insanının nasıl olması gerektiği konusunda çok şey öğrendiğim hocam Prof. Dr. Ayşe Nur Buyru' ya

Tez projemin gerçekleşmesi için gereken dokuların sağlanmasında yardımcı olan ve her türlü yardımda bulunan Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Emin Karaman'a, her doku alışıma kolay hale getiren ve uzmanlık alanındaki bilgisini benimle paylaşan Dr. Elif Sarı'ya, doku alma sürecinde sıkılmadan her seferinde beni haberdar eden ameliyat sekreteri Çiğdem Yolcu'ya

Moleküler Genetik Laboratuvarı'na adım attığım ilk günden bugüne kadar edindiğim bilgi ve tecrübeyi kendi bilgi birikimlerinden bana sabırla aktaran, her türlü sorun karşısında ilk başvurduğum kişiden biri olan ve bu sorunlar karşısında beni hep yardımseverlikle karşılayan Filiz Özdemir'e

Her türlü sorun karşısında başvurduğum bir diğer kişi olan ve sorun karşısında bana çözüm üreten, çalışma düzeni ve disipliniyle rol model olarak gördüğüm, lab sonrası saatlerde bile birlikte çalıştığımız, tezimin birçok aşamasında yardımlarını esirgemeyen bahar tadında arkadaşlığıyla Msc. Seda Ekizoğlu Eratak'a

Bilimsel anlamda tecrübesi ve bilgisiyle yardımcı olan, yol gösteren Ph. D. Onur Baykara'ya

Tezimin istatistiksel analiz kısmında yardımlarını esirgemeyen ve hiçbir sorumu yanıtı bırakmayan Dr. Hikmet Köseoğlu'na,

Yüksek lisans hayatım boyunca, birlikte zaman geçirdiğimiz, her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim, aynı çalışma ortamını paylaştığım çok değerli arkadaşlarım Bsc. Soydan Doğan'a, Msc. Didem Seven'e, Msc. Damla Ülker'e, Msc. İdil Turgut'a, Bsc. Pelin Bulut'a, Msc. Asuman Çelebi'ye, Bsc. Betül Seyhan'a, aramıza yeni katılmalarına rağmen bize hemen uyum sağlayan Bsc. Ceren Orhan'a ve Bsc. Aslı Karacan'a

MolGen'den yolu geçmiş ve burada buldukları sürede bana yardımcı olmuş olan Msc. Elif Yavuz Dokgöz'e, Msc. Merve Tansarıkaya'ya, Msc. Esin Tuna'ya, Msc. Berk Usekes'e

Varlığım kadar bugünlerimi de borçlu olduğum, sınırsız sevgi ve desteklerini yaşamımın her anında hissettiğim canım annem ve babam Zübeyde ve Ömer Baltacı'ya,

Sınırsız desteğini ve sevgisini her zaman yanımda hissettiğim, biricik kardeşim Eren Baltacı'ya

Sonsuz Teşekkürler...

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:50324



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Baş ve Boyun Kanseri	2
2.1.1. Baş ve Boyun Kanseri Sınıflandırılması.....	2
2.1.1.1. Ağız Boşluğu Kanseri	3
2.1.1.2. Tükürük Bezi Kanseri	3
2.1.1.3. Farenks Kanseri	4
2.1.1.4. Larenks Kanseri	5
2.1.1.5. Paranasal Sinüs ve Burun Kanseri.....	5
2.1.2. Baş ve Boyun Kanseri Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3. Baş ve Boyun Kanseri Risk Faktörleri.....	7
2.1.3.1. Tütün ve Alkol Kullanımı	7
2.1.3.2. Enfekte Edici Ajanlara Maruziyet.....	8
2.1.3.3. Genetik Yatkınlık	9
2.1.3.4. Meslek	9
2.1.3.5. Diyet.....	10
2.1.3.6. Gastroözefageal Reflü	10
2.1.4. Baş ve Boyun Kanseri Evreleme	10
2.1.5. Baş ve Boyun Kanseri Genetik ve Epigenetik Değişiklikler	12
2.1.5.1. Tümör Baskılayıcı Genlerin Etkinliğini Kaybetmesi.....	13
2.1.5.2. Onkogenlerin Etkinleşmesi	14

2.1.5.3. DNA Tamir Genleri	15
2.2. FAM57A / CT120 Geni	15
2.2.1. Proteini	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Gereç	19
3.1.1. Materyal	19
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	19
3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	20
3.1.3.1. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	20
3.1.3.2. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	20
3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR 'de Kullanılan Primer Dizisi	20
3.2. Yöntem	20
3.2.1. Dokudan RNA Eldesi	20
3.2.2. Spektrofotometrik Analiz	22
3.2.3. cDNA Eldesi	22
3.2.4. FAM57A Geninin İfade Analizi	23
3.3. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hastalara Ait Klinik Parametreler	25
4.2. FAM57A Geni İfade Değerleri	26
4.3. FAM57A Geninin İfade Değerlerinin Klinik Verilerle İlişkisi	30
5. TARTIŞMA	39
6. KAYNAKLAR	41
ETİK KURUL KARARI	48
ÖZGEÇMİŞ	49

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: WHO Sınıflandırması	4
Tablo 2-2: Baş ve Boyun kanserinde HPV (+) ve HPV (-)'in temel özellikleri.....	9
Tablo 2-3: Baş ve boyun kanserlerinde Evreleme	11
Tablo 2-4: HNSCC'de sık görülen Moleküler Anormallikler	13
Tablo 3-1: cDNA sentezinde kullanılan Tampon ve Çözeltiler	20
Tablo 3-2: Dokudan RNA Eldesi.....	21
Tablo 3-3: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları	22
Tablo 3-4: İfade analizi için karışımın hazırlanması	23
Tablo 3-5: Gerçek zamanlı PZR Tepkime Koşulları	24
Tablo 4-1: Hastalara Ait Klinik Parametreler	25
Tablo 4-2: Çalışılan Tümör ve Normal Örneklerin Hedef ve Refesans Genine Ait Ct değerleri	28
Tablo 4-3: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki	31
Tablo 4-4: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki	32
Tablo 4-5: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile tümör yeri arasındaki ilişki	33
Tablo 4-6: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile patolojik evre arasındaki ilişki	34
Tablo 4-7: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile histolojik tip arasındaki ilişki	35
Tablo 4-8: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile histolojik grade arasındaki ilişki	36
Tablo 4-9: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki	37
Tablo 4-10: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile invazyon arasındaki ilişki	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Baş ve Boyun Kanseri Bölgeleri (1)	2
Şekil 2-2: FAM57A Geninin 17. Kromozomdaki Yerleşimi (67).....	15
Şekil 2-3: FAM57A geninin ekzon intron ve UTR bölgeleri (68)	16
Şekil 2-4: FAM57A proteinin yapısı ve üç boyutlu görüntüsü (70, 71).....	16
Şekil 2-5: FAM57A Proteininin diğer proteinlerle etkileşimi (74)	18
Şekil 4-1: Referans Gen G6PDH'a ait Gerçek Zamanlı PZR Görüntüsü.....	27
Şekil 4-2: FAM57A Genine ait Gerçek Zamanlı PZR Görüntüsü.....	27
Şekil 4-3: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	30
Şekil 4-4: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Yaş Dağılımı.....	31
Şekil 4-5: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Tümör Yeri Dağılımı	32
Şekil 4-6: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile tümör yeri arasındaki ilişki ..	33
Şekil 4-7: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Histolojik Tipe Göre Dağılımı.....	34
Şekil 4-8: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Histolojik Grade'e Göre Dağılımı	35
Şekil 4-9: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Sigara Kullanım Oranları.....	36
Şekil 4-10: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların İnvazyona Göre Dağılımı	37

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AIDS: Acquired Immuno Deficiency Syndrome

APC: Adenomatous Polyposis Coli

ASO: Antisense Oligonucleotid

CDK: Cyclin Dependent Kinase

Ct: Cyle Threshold

DCC: Deleted in Colorectal Carcinoma

EBV: Ebstein Barr Virus

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

FAM57A: Family with sequence similarity 57, member A

FHIT: Fragile Histidine Triad

G6PD: Gluose-6-Phosphate Dehydrogenase

GGT: Gamma-Glutamyl Transferase

GGTL3B: Gamma-Glutamyl Transferase-Like 3B

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

HPV: Human Papilloma Virus

HPV-16: Human Papilloma Virus Type-16

HPV-18: Human Papilloma Virus Type-18

HSV: Herpes Simplex Virus

IARC: The International Agency for Research on Cancer

INHANCE: International Head And Neck Cancer Epidemiology Consortiom

LOH: Loss Of Heterozygosity

p16: protein 16

p21: protein 21

PTEN: Phosphatase and Tension

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RACE: Rapid Amplification of cDNA Ends

Rb: Retinoblastoma

RNAi: Ribo Nucleic Acid interference

SCC: Squamous Cell Carcinoma

SLC3A2: Solute Carrier Family 3 (Aminoacid transporter heavy chain), member 2

STAT3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3

TNM: Tumor Nod Metastasis

TP53: Tumor Protein P53

UPL: Universal Probe Library

ÖZET

Baltacı, E. (2016). Baş ve Boyun Kanserinde FAM57A Geninin Araştırılması.

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Baş ve Boyun kanserleri ağız boşluğu, farinks, larenks, nazal kavite, paranazal sinüsler, tiroid ve tükürük bezlerini içeren baş ve boyun alanlarından köken alan kanserlerdir.

FAM57A (Family with sequence similarity 57, Member A) geni 17. kromozomda 17p13.3 bölgesinde bulunan 5 eksondan oluşan ve 257 aminoasitlik protein kodlayan 10,3 kb'lik yer kaplayan bir genidir. Hücre çoğalması, hücre sağkalımlığı ve anti-apoptozda rol oynayan iki büyük yolağın (Raf/Mek/ Erk ve PI3K/Akt) FAM57A'ya cevap olarak fazla ifade olmakta ve etkinleşmektedir. FAM57A'nın insan akciğer hücrelerinde Erk ve Akt etkinleşmesinde rol oynayabileceği ön görülmektedir.

Literatürde Akciğer kanseri dışında FAM57A'nın rolüne ilişkin herhangi bir veri yoktur. Bu nedenle bu çalışmanın amacı baş ve boyun kanserinde FAM57A'nın ifade oranını ve olası işlevini belirlemektir.

50 tümör ve normal doku örneklerinde FAM57A geninin ifade düzeyleri gerçek zamanlı PZR yöntemi ile araştırıldı ve G6PD geni, internal kontrol olarak kullanıldı. İstatistiksel analiz, IBM SPSS 20 programıyla yapıldı.

Tümörlü dokuların %58'sinde FAM57A ifadesinin normale göre arttığı saptanmıştır. Bu değişimler klinik parametrelerle karşılaştırıldığında, FAM57A'nın klinik bulguyla ilişkisi bulunmamıştır. Ancak ileri evredeki baş ve boyun kanserli hastalarla FAM57A'nın artan ifadesi arasında sınırda bir ilişki bulunmuştur (p=0,055).

FAM57A geni literatürde belirtilen akciğer kanserinin yanı sıra baş ve boyun kanserinin de gelişiminde işlev olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: FAM57A, CT120, Baş ve Boyun, Kanser, Gen İfadesi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 50324

ABSTRACT

Baltacı, E. (2016). Investigation of FAM57A Gene in Head and Neck Cancer. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Genetics. Master of Science Thesis. İstanbul.

Head and neck cancers (HNC) include thyroid and salivary glands, oral cavity, larynx, nasal cavity, paranasal sinuses and originating from the head and neck area.

FAM57A was isolated from chromosome 17p13.3. FAM57A gene contains 5 exons spanning approximately 10.3 kb and encoded a protein with 257 amino acids.

Two major signaling pathways involved in cell proliferation, cell survival and anti-apoptosis were overexpressed and activated in response to FAM57A: One is the Raf/MEK/Erk signal cascades and the other is the PI3K/Akt signal cascades suggesting that FAM57A might contribute at least in part to the constitutive activation of Erk and Akt in human lung cancer cells.

There is no data in the literature on the role of FAM57A in any other cancer type. Therefore, the aim of this study was to determine the expression level and probable function of FAM57A in HNSCC. Tumor and corresponding non-cancerous tissues from 50 patients were analyzed by real-time quantitative RT-PCR to investigate the expression rate and G6PD gene was used internal control. Statistical analyses were performed by SPSS 20 program.

FAM57A overexpression was observed in 58% of tumors compared to non-cancerous tissue samples. When we compared these changes with clinical parameters no association was found with clinicopathological characteristic. On the other hand a borderline significant correlation was present between the up-regulation of expression and the stage of the disease ($p=0.055$). Our results indicate that the CT120 gene may function in the development of HNSCC.

Key Words: FAM57A, CT120, Head and Neck, Cancer, Gene Expression

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 50324

1. GİRİŞ VE AMAÇ

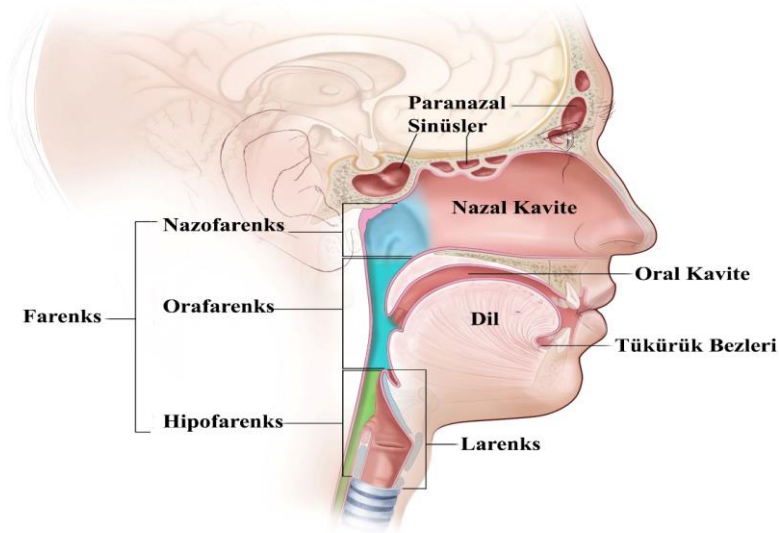
Larenks, farenks, ağız boşluğu ve paranazal sinüs kanserlerini içeren baş ve boyun kanseri, görülme sıklığı açısından diğer kanserler arasında dünyada altıncı sırada yer alır. Yassı hücreli baş ve boyun kanserinin moleküler mekanizması ile ilgili çalışmalarda bir artış bulunmaktadır. Baş ve boyun kanseri gelişiminde işlev gören iki genetik mekanizma diğer kanserlerde olduğu gibi tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini kaybetmesi ve onkogenlerin etkinlik kazanmasıdır. Tümör baskılayıcı genler kanserleşme sürecinde mutasyon, alel kaybı ya da delesyon gibi genetik ya da metillenme ve kromotin yapısındaki değişiklikler gibi epigenetik değişiklikler sonucu işlevlerini kaybederler. Buna karşılık onkogenler gen amplifikasyonu, translokasyon ya da nokta mutasyonları sonucu etkinleşerek habis oluşumların ortaya çıkmasında işlev gösterirler.

20145 bç'den ve 5 eksondan oluşan CT120/FAM57A geni 257 amino asitlik bir protein kodlar. FAM57A normal dokularda ifade edilmekle birlikte ifadesinin çeşitli tümör hücre hatlarında ve akciğer kanserli dokularda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca FAM57A'nın Antisens oligonükleotitlerle (ASO) susturulmasının hücre büyümesini engellediği, siklin D1 ve cdk4 ifadesini azalttığı ve kaspaz-3 ve p53'ün ifadesini arttırdığı gösterilmiştir. FAM57A geninin CT120A ve CT120B olmak üzere iki mRNA ürünü tanımlanmıştır. Bu iki izoformunun düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada ise akciğer adenokarsinoma hücre hattında (SPC-A-1) CT120B' nin aşırı ifade edilmesinin hücre büyümesini azaltarak tümör oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Daha sonra akciğer tümör hücre hatları ile yapılan çalışmalarda CT120'nin susturulması ile büyüme baskılandığı zaman siklin D1, Ras-ilişkili Rab-39 proteini, 14-3-3 ve sitokeratin-18' in azaldığı, katepsin D ve ATPQ'nun arttığı gösterilmiştir.

Günümüzde sadece akciğer kanserinde araştırılmış olan FAM57A geni ile baş ve boyun kanserlerinde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer yandan özellikle skuamoz hücreli kanserler olmak üzere akciğer kanseri ve baş ve boyun kanserlerinin temelinde yer alan moleküler ve mekanizmaların benzerlik gösterdiği bilindiğinden bu tez çalışmasında; 50 baş ve boyun kanserli hastanın tümör ve normal dokularında FAM57A ifade analizi yapılarak, baş ve boyun patogenezinde işlevi olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş ve Boyun Kanseri



Şekil 2-1: Baş ve Boyun Kanseri Bölgeleri (1)

Baş-boyun kanserleri, gelişiminde genetik, epigenetik ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı, baş ve boyun bölgelerinden köken alan habis tümörlerdir. Ağız boşluğu, tükürük bezi, paranasal sinüs, nazal kavite, orofarenks, hipofarenks ve larenksteki kanserlerin tamamı baş-boyun kanserleri olarak adlandırılır. Baş-boyun kanserlerinin %90'ı üst solunum yolu ve sindirim yolu mukozasındaki yassı epitelden köken alır (2). Dünyadaki tüm kanserlerin %5-10'unu içeren baş ve boyun kanserinin oluşmasındaki başlıca etiyolojik faktörler ise sigara ve alkol kullanımı, iyonlaştırıcı ışın, genetik değişiklikler, virüsler, gastroözofageal reflü ve çevresel faktörlerdir (3).

2.1.1. Baş ve Boyun Kanserlerinin Sınıflandırılması

Baş ve boyun kanserleri;

- Ağız boşluğu kanserleri
- Tükürük bezleri kanserleri
- Paranasal sinüsler ve burun boşluğu kanserleri
- Farenks kanseri (Nazofarenks-Orofarenks-Hipofarenks)
- Larenks kanseri

- Boynun üst kısmındaki lenf nodüllerinde görülen kanserler olmak üzere görüldükleri yere göre sınıflandırılır (4).

2.1.1.1. Ağız Boşluğu Kanserleri

Ağız boşluğu (oral kavite); önde dudaklar, arkada sert-yumuşak damak sınırı, yanlarda anterior tonsiller kıvrımlar ve altta circumvallate papilla tarafından sınırlandırılmıştır. Ağız boşluğu dilin hareketli kısmı (2/3'lik ön kısmı), ağız tabanı, üst ve alt gingiva, retromolar trigon, sert damak ve yanak mukozası bölümlerini içerir (4). Bu boşluk yassı epitel hücre tabakası ile kaplı olduğundan ağız boşluğu kanserlerinin %90'ını skuamöz hücreli kanser (epidermoid karsinom, yassı hücreli karsinom) oluşturur. Geri kalan bölümün %5-10'unu tükürük bezi kanserleridir (adenokarsinoma, adenoidkistik karsinoma, mukoepidermoid karsinoma). Ağız boşluğu kanserleri larenks kanserlerinden sonra en sık görülen baş ve boyun kanserleridir (5).

2.1.1.2. Tükürük Bezi Kanserleri

Büyük ve küçük tükürük bezleri olmak üzere iki tip tükürük bezi bulunur. Büyük tükürük bezleri üç çift olup bunlar parotis, submandibuler (submaksiller) ve sublingual tükürük bezleridir. Küçük tükürük bezleri üst solunum sistemi mukozası altında dağılmış şekilde bulunur. Büyük ve küçük tükürük bezleri seröz ve müköz hücrelerden oluşur ve günde 1500 cc kadar tükürük üretir (6).

Habis tükürük bezi tümörleri baş ve boyun kanserlerinin yaklaşık %3 ile %5'ini ve tüm habis oluşumların %0,5'ini oluşturur (7). Tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %10-15'ini küçük tükürük bezi tümörleri oluşturken bunların yaklaşık %50'si habis özellikler gösterir. Adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, polimorfik düşük dereceli adenokarsinom bunlardan en sık görülenleridir (8). Tükürük bezi tümörlerinin %50'den fazlası iyi huylu olup yaklaşık %70-80'i parotis bezinden köken alır (9). Küçük tükürük bezi tümörlerinin en sık bulunduğu yer damaktır. Habis lezyonların sıklığı yer aldığı bölgeye göre değişir. Parotid tümörlerin yaklaşık %20 ila %25'i, submandibuler tümörlerinin yaklaşık %35 ila %40'ı, damak tümörlerinin %50'si, dil altı bezi tümörlerinin %90'dan fazlası habis özelliindedir (8). Tükürük bezi kanserlerinin çoğu yaşamın altıncı veya yedinci on yılında ortaya çıkar (10). Kauçuk ürünleri imalatı, asbest madenciliği, sıhhi tesisat ve ağaç işlemede çalışanlarda tükürük bezi kanseri riskinin arttığı öne sürülmektedir (11).

2.1.1.3. Farenks Kanserleri

Farenks Kanseri nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks kanserlerinden oluşur.

Nazofarenks, kafatabanının hemen altında ve burnun gerisinde yerleşik küboidal yapıda bir solunum sistemi organıdır. Orofarenks, yumuşak damak alt yüzü hizasından hiyoid kemiğe kadar uzanan, yukarıda nazofarenks, aşağıda hipofarenks ve larenks ile devam eden farenksin orta bölümüdür. Hipofarenks, oraofarenks ile özofagusu birleştiren farenksin en alt bölümüdür ve hiyoid kemik seviyesinden başlayıp, krikoid kıkırdağın alt seviyesine kadar devam eder (6, 12, 13).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre nazofarenks kanseri, tümör hücrelerinin keratin yapıp yapmamasına bağlı olarak üç sınıfa ayrılır (Tablo 2-1) (14).

Tablo 2-1: WHO Sınıflandırması

WHO Tip I	Keratinize skuamoz hücreli karsinom
WHO Tip II	Non keratinize karsinom
WHO Tip III	İndiferansiye karsinom

Güney Çin, Kuzey Afrika, Güneydoğu Asya ve kuzey yarım kürenin uzak bölgelerinde nazofarenks kanserine daha sık rastlanır. Nazofarenks kanserinin patogeneğinde EBV'nin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çin'in güneyinde nazofarenks kanseri üçüncü en yaygın habis oluşumdur. Özellikle Güney Çin ve Güneydoğu Asya'nın büyük bölümünde farenks kanserinin non-keratinize alt tipi yaygın olup EBV (Ebstein Bar Virüsü) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Yapılan çalışmalar sonucunda serumda serbest EBV-DNA düzeyinin nazofarenks kanser taramasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nüksün saptanmasında önemli olduğu gösterilmiştir. Serum EBV-DNA yükü ise metastatik potansiyeli ön gören bağımsız prognostic faktördür (16). Amerika'da doğmuş Çinlilerin çocuklarında nazofarenks kanserlerinin az oranda ortaya çıkması, etyolojide çevresel faktörlerin de etkisi olduğunu göstermektedir. Bu çevresel faktörler havalandırmanın iyi olmadığı yerlerde uzun süre çalışma, sigara dumanına maruz kalma ve özellikle tuzlanmış ve tütsülenmiş balık tüketilmesidir. Tuzlanmış balıklarda bilinen bir karsinojen olan dimetil nitrozamin bulunur (6).

2.1.1.4. Larenks Kanserleri

Larenks, boynun ortasında, sindirim ve solunum yollarının birleştiği noktada yer almış olup lokalizasyonu ve görevleri nedeniyle büyük önem taşır. Larenksin işlevleri solunum, konuşmaya yardımcı olma, alt solunum yollarının korunması, öksürük ve yutma olarak sıralanabilir (17). Larenks embriyolojik ve anatomik olarak supraglottik, glottik ve subglottik bölgelere ayrılır. Supraglottik larenks, epiglotun ucundan laringeal karıncıklara uzanır. Glottik bölge ventrikülden başlayarak ses tellerinin serbest kenarının 5 mm aşağısına kadar uzanır. Subglottik bölge ise kordların 5 mm altından başlar ve krikoid kırırdağın alt kenarına kadar uzanır. Bu alt bölgelerin hepsi skuamoz mukoza tarafından çevrili olduğundan bu bölgelerin en yaygın habis oluşumu SCC (skuamoz hücreli karsinom)'dur (18).

Larenks kanserleri tüm kanserlerin %2'sini, baş ve boyun kanserlerinin ise yaklaşık %25'ini oluşturur (19). Ayrıca üst solunum yolu kanserleri arasında da en sık rastlanan kanser türüdür. Larenks kanseri en sık 5-7 on yıllar arasında görülmekte olup erkek/kadın oranı 5/1 ile 20/1 arasında değişmektedir. Larenks kanserlerinin oluşumundaki risk faktörlerinin başında sigara gelir. Erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen son yıllarda sigara içen ve erkeklerle aynı işlerde çalışan kadınların sayısının artmasıyla aradaki fark azalmıştır. Alkol ve sigaranın larenks kanseri üzerine sinerjik etkisi bulunmaktadır (20, 21, 22).

Sigara ve alkol dışında boyacılar, metal sanayinde çalışanlarda, dizel ve benzin buharına maruz kalanlarda, plastik sanayinde çalışanlarda ve boyun bölgesine radyoterapi uygulananlarda larenks kanseri riski artar. Kronik odun tozu ve asbestoz da larenks kanseri etyolojisinden sorumlu tutulan ajanlardandır. Ayrıca, sesin kötü kullanımı, keratozis, Human Papilloma Virüs, Herpes Simpleks Virüs, Ebstein Bar Virüs gibi viral enfeksiyonlar, radyasyon, larenksi etkileyen her türlü tahriş edici ajanlar ve kalıtım risk faktörleri arasında sayılabilir (22, 23).

2.1.1.5. Paranasal Sinüs ve Burun Kanserleri

Maksilla, etmoid, frontal ve sfenoid kemik içinde kalan boş alanlara paranasal sinüsler denilir (6). Paranasal sinüs ve burunda görülen habis oluşumların en sık rastalanan tipi (%70-80) skuamöz hücreli karsinomdur. Maksiller sinüs kanserleri paranasal sinüs kanserinin en yaygın olanıdır. Etmoid sinüs, nazal vestibül ve nazal kavite tümörleri daha az yaygın olmasına rağmen sfenoid ve frontal sinüslerin tümörleri nadir olarak

görülür (9, 24). Yapılan bir çalışmada paranazal sinüs ve nazal kavite skuamöz hücreli karsinomlarının HPV ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup HPV-Pozitif olan hastaların HPV-negatif hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (25).

2.1.2. Baş ve Boyun Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Baş ve boyun kanserleri dünya çapında en yaygın görülen kanserler arasında altıncı sırada yer alır (26). Globocan verilerine göre 2012 yılında dünyada 686.328 olguya en sık görülen tümörler arasındadır. Bu olguların 300.373'ü dudak ve ağız boşluğu kanserlerini, 156.877'si larenks kanserini, 142.387'si farenks ve 86.691'i nazofarenks kanseridir. Her kanser türünün sıklığı coğrafi bölge, nüfus ve maruz kalınan risk faktörü düzeyine göre değişmektedir (27).

Sigara ve alkol kullanımı, baş ve boyun kanseri için en önemli risk faktörleri arasındadır. Hashibe ve ark. sigara ya da alkol kullanımının baş ve boyun kanserlerinde; yalnız alkol kullananların %4'ünde, yalnız sigara kullananların %33'ünde, sigara ve alkolü birlikte kullananların %35'inde ilişkili olduğunu bildirmiştir (28). Alkol ve sigaranın birlikte kullanımının oluşturduğu risk tümörün yerine (larenks kanseri için %89, farenks için %72, ağız boşluğu kanserleri için %64), cinsiyete (kadınlarda %57, erkeklerde %74) ve yaşa (gençlerde %33, yaşlılarda %73) bağlı olarak farklılık gösterir. Ayrıca sigara ve alkolün birlikte kullanımı baş ve boyun tümörlerinin Latin Amerika (%83) ve Avrupa (%84)'da Amerika (%51)'dan daha yüksek oranda görülme nedenlerindedir. INHANCE (Uluslar arası Baş ve Boyun Kanseri Epidemiyolojisi) konsorsiyomu sigara kullanıp, alkol kullanmayanların yanı sıra sigara kullanmayıp alkol kullananların baş ve boyun kanserine etkisini değerlendirdikleri bir çalışma sonucunda sigaranın alkolden çok daha güçlü bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir (29, 30). Son yıllarda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma Danimarka, Hollanda, Norveç, İsveç, İngiltere, Avustralya, Kanada ve Amerika'da orofageal kanser sıklığında artış olduğunu göstermektedir (31). Baş ve boyun kanserleri arasında nazofarenks kanseri klinik öyküsü, patolojik özellikleri ve kendine özgü epidemiyolojisiyle diğer baş ve boyun kanserlerinden ayrı tutulur. Nazofarenks kanseri Avrupa ve Amerika'da nadir görülürken (görülme sıklığı 100.000 de 0,5 ile 2'dir) Güneydoğu Asya, Akdeniz Havzası ve Arktik'te orta sıklıkta görülmekte olup Çin'in güneyinde oldukça yüksektir (100.000 de 25') (32).

2.1.3. Baş ve Boyun Kanserlerinde Risk Faktörleri

Baş ve boyun kanserlerinin oluşmasında en önemli iki risk faktörü tütün ve alkol kullanımıdır. Özellikle ağız boşluğu, orofarenks, hipofarenks ve larenks kanserlerinin gelişiminde bu iki etmenin çok önemli olduğu bildirilmiştir. Baş ve boyun kanserlerinin oluşmasında etkili olan diğer risk faktörleri ise:

Ağız boşluğu kanserleri için: Güneş ışınları (dudak kanseri); insan papillomavirüs enfeksiyonu, betel çiğneme.

Tükürük bezleri kanserleri için: Baş ve boyun bölgesine uygulanan tanı ve tedavi amaçlı radyasyon.

Paranasal sinüsler ve nazal boşluk kanserleri için: Belirli endüstriyel tozlar; örneğin odun ve nikel tozlarının solunması.

Nazofarenks kanserleri için: Etnik köken (Asya kökenli, Çinli olmak) "Ebstein Barr" virüs enfeksiyonu, odun tozlarına maruz kalmak, bazı koruyucu katkı maddelerini ihtiva eden besin maddelerini veya bazı tuzlu yiyecekleri tüketmek.

Orofarenks kanserleri için: Ağız hijyeninin kötü oluşu, ağıza uymayan ve sürekli mekanik tahrişe neden olan takma diş ve protezler, alkol miktarı yüksek olan ağız gargaralarının kullanılması.

Hipofarenks kanserleri için: Plummer-Vinson (Patterson-Kelly) sendromu.

Larenks kanseri için: İş yerinde asbest tozuna maruz kalma (4).

2.1.3.1. Tütün ve Alkol Kullanımı

Sigara, karsinojen olan polisiklik hidrokarbonlar ve nitrozaminler içerdiğinden tek başına üst solunum-sindirim sistemde karsinogenezinde en önemli risk faktörüdür. Genotoksik etkileri olduğundan dolayı bu maddeler mutasyona neden olarak baş ve boyun kanseri riskini artırır. Kumar ve ark. yapmış olduğu çalışmada sigarayı bırakmanın kanser riskini azalttığını ancak ortadan kaldırmadığını göstermiştir (33). Marron ve ark. ise tütün ve sigara kullanımını bırakmanın baş ve boyun kanseri gelişimine karşı koruyucu olduğunu bildirmiştir (34). Yoğun alkol kullanımı baş ve boyun kanseri özellikle hipofarenks kanseri için bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen tütün ve alkol baş ve boyun tümörlerinin ortaya çıkmasında sinerjik etki

gösterirler. Baş ve boyun kanserinde göreceli risk, tütün ve alkol bağımlılarında sigara ve alkol kullanmayanlara göre daha fazladır (35).

Gastrointestinal sistemde alkol dehidrogenaz enzimi aracılığıyla oluşan asetaldehit, DNA sentezini, onarımını etkiler. Sigara kullanımı ve alkol tüketimi sonrası asetaldehit miktarı artar ve alkol tüketimi sitokrom p450-2E1 sisteminin uyarılmasıyla karsinogenez mekanizmasının etkinleşmesini sağlar (36). Sigara içen ve alkol kullananların hepsinde baş ve boyun kanseri görülmemesi genetik yatkınlıkta bireysel genetik yapının da önemli olduğunu göstermektedir (37).

2.1.3.2. Enfekte Edici Ajanlara Maruziyet

İki temel çevresel risk faktörleri olan tütün ve alkol kullanımının baş ve boyun kanserinin gelişimi ile ilişkili olduğu çok iyi bilinmesine rağmen HPV (Human papilloma virüs) enfeksiyonun özellikle baş ve boyun kanserinin alt grubu olan orofarenks kanserinin patogeneğinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Zarfsız bir virüs olan HPV genomu 7,9 kb, çift zincirli halkasal bir DNA'dır. Yapılan bir meta-analizde tüm HNSCC'lerin yaklaşık %26'sında genomik HPV DNA'sı bulunmuştur. Ayrıca birçok çalışmada orofarenks tümörlerinin %50 ya da daha fazlasında HPV genomunun bulunduğu gösterilmiştir. 320'nin üzerinde farklı tipi olan HPV'nin baş ve boyun kanserlerinde en sık görülen iki tipi HPV 16 ve HPV 18'dir. HPV genomunun E6 ve E7'i kodladığı onkoproteinleri ve ifade edildiği zaman tümör baskılayıcı olarak bilinen p53 ve Rb'nin işlevlerini bozarak kötü huylu fenotipin ortaya çıkmasına yol açar. IARC (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) tarafından yapılan çok uluslu bir çalışmada orofarenks tümörlerin %18'inin HPV (+) olduğu, bu oranında coğrafi bölgeye göre değiştiği gösterilmiştir. HPV (+) tümörlerin büyük çoğunluğunda (%90-95) yüksek riskli HPV 16'nın bulunduğu gösterilmiştir. HPV (+) ve HPV (-) tümörlerin farklı klinik, patolojik ve moleküler özellikleri vardır (Tablo 2-2) (9,38, 39). Serolojik çalışmalarda baş ve boyun kanserli hastalarda kontrol gruplarına göre HSV (Herpes Simplex Virüs) tip-1'in IgM antikorunun yüksek seviyede olduğu gösterilmekle birlikte bu oranın HPV ve EBV'den daha az olduğu bildirilmiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan hastalarda AIDS dışı habis oluşumların sıklığında bir artış olduğu görülmektedir. HIV ile enfekte olmuş hastalarda baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomun sıklığının yaklaşık 2 ila 3 kat arttığı bildirilmiştir (40).

Epstein-Bar virüs genomu 172 kb uzunluğunda, 100'den fazla geni kodlayan doğrusal, çift sarmal bir DNA molekülüdür (4). EBV hastaların etnik kökenlerinden bağımsız olarak nazofarenks kanserinin farklılaşmış ve farklılaşmamış non-keratinize alt tipiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

Tablo 2-2: Baş ve Boyun kanserinde HPV (+) ve HPV (-)'in temel özellikleri

	HPV pozitif	HPV negative
Risk faktörleri	Cinsel Davranış	Sigara ve alkol kullanımı
Yerleşimi	Orofarenks ve Ağız boşluğu	YOK
Temel Moleküler Genetik Değişiklikler	Seyrek p53 mutasyonları, HPV E6/E7 proteini ile p53-Rb yolağının bozulması	P53 mutasyonlarının sıklığı, 17p ve 9p LOH, p16 ifadesinin kaybı
Prognoz	İYİ	KÖTÜ

2.1.3.3. Genetik Yatkınlık

Kanser gelişiminde genetik yatkınlık; hücrelerin karsinojenleri metabolize etme yeteneğinin yanı sıra DNA hasarı oluştuğunda hücreyi apoptoza götürme veya DNA hasarını tamir etme yeteneğindeki farklılıkları içerir.

Birçok vaka-kontrol çalışmalarında baş ve boyun kanserli hastaların birinci derece yakınlarında HNSCC görülme sıklığının normal topluma göre 3,5-3,8 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde HNSCC hastalarında üst solunum-sindirim sistemi kanserine yakalanmış bir ya da daha fazla birinci dereceden yakını olanların ikinci primer tümör gelişme olasılığında 3,8 kat arttığı gösterilmiştir (9).

2.1.3.4. Meslek

Risk faktörü oluşturan kömür tozu, alaşım tozlarında ve klorlanmış çözücülere maruz kalanlarda maruziyet süresiyle bağlantılı olarak larenks kanseri riskinin arttığı bilinmektedir. İnşaat işçileri arasında yapılan bir gözlemden asbest ile larenks kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (41). Finlandiya'da besin endüstrisinde çalışan değirmencilerde yapılan bir araştırmada ise larenks kanseri riskinin topluma göre yüksek olduğu görülmüştür (42). Literatürde nazal ve nazofarenks kanseri ile ilişkilendirilen meslek gruplarını tekstil ve nikel işlenmesi ile ilişkili meslekler oluşturmaktadır (43). Riechelmann ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda kağıt, lastik,

tekstil, mobilya ve metal endüstrisi çalışanlarında oral kavite ve farenks kanserlerinin görülme olasılığının fazla olduğu gösterilmiştir (44).

2.1.3.5. Diyet

Bazı diyet faktörlerinin bireyleri baş ve boyun kanserlerinden korurken, bazılarının hastalığa yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir. Karotenoid içeren gıda ve meyveler ile nişastasız sebzeler baş ve boyun kanseri riskini azaltır. Aynı zamanda, kırmızı etin az, sebze ve meyvenin yüksek tüketiminin yer aldığı diyet modelinde baş ve boyun kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir (45).

2.1.3.6. Gastroözefageal Reflü

Reflü kronik enflamasyona neden olduğundan laringeal mukozal hasara yol açtığı bilinmektedir (46). Sigara içmeyen ve alkol kullanmayanları içeren larenks kanseri grubunda gastroözefageal reflünün karsinojen etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (47,48) Çeşitli epidemiyolojik gözlemlerde larenks kanseri tanısı almış olan hastalarda gastroözefageal reflü oranının yüksek olduğu rapor edilmiştir. Copper ve ark. 24 baş ve boyun kanserli hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastaların 16 (%67)'sında gastroözefageal reflü olduğu saptanmıştır (49) Price ve ark'ın yapmış olduğu çalışmada ise larenks kanserli hastaların %68'ine gastroözefageal reflü tanısı konulmuştur (50). Ayrıca Qadeer ve ark. larenks kanserli hastalarda gastroözefageal reflünün sıklığının normal nüfusa kıyasla (%20-40) neredeyse iki kat arttığını (%50-80) göstermişlerdir (51).

Gastroözefageal reflü larenks ve farenks kanser riskini arttırırken larenks kanserinin oluşumunda gastroözefageal reflü ve sigaranın sinerjik etki gösterdiği de bildirilmiştir (52).

2.1.4. Baş ve Boyun Kanserlerinde Evreleme

Baş ve boyun kanserlerinde kullanılan evreleme sistemi Amerikan Kanser Ortak Komitesinin Tanımladığı (American Joint Committee on Cancer staging) TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. TNM sistemi bir bölgedeki en küçük tümörden başlayıp büyüklüğüne göre, T1'den T4'e kadar sınıflandırır. Baş ve boyun tümörlerinin bir özelliği de, bölgesel metastaz yapmalarıdır. Metastatik nodüller "N" ile belirlenir. Sayısı, büyüklüğü ve yerine göre metastatik nodüller de N₀'dan N₃'e kadar

sınıflandırılır. Tümörlerin özelliklerinden bir diğeri uzak metastazlardır ve son evrelerde ortaya çıkıp “M” ile belirlenir. Bu evreleme sistemi Tablo 2-3’de gösterilmektedir (53).

Tablo 2-3: Baş ve boyun kanserlerinde Evreleme

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1*	N1*	M0*
	T2*	N1*	M0*
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1**	N2**	M0**
	T2**	N2**	M0**
	T3**	N2**	M0**
	T4a	N2	M0
IVB	T4b	N0-3	M0
	T1-4	N3	M0
IVC	T1-4	N0-3	M1

*: Nazofarenks kanserinde evre II’dir.

** : Nazofarenks kanserinde evre III’dür.

M₀: Uzak metastaz yok

M₁: Uzak metastaz var

N₀: Lenf bezi tutulumu yok

N₁: 3 cm’den küçük tek lenf bezi tutulumu var

N₂: 3-6 cm arasında bir veya daha fazla lenf bezi tutulumu var

N₃: 6 cm'den büyük bir veya daha çok lenf bezi tutulmuş

T_{is}: Karsinoma in situ

T evresi ise lokasyona göre değişiklik gösterir.

2.1.5. Baş ve Boyun Kanserinde Genetik ve Epigenetik Değişiklikler

Skuamöz epitel hücrelerinde moleküler yolaklarda görülen genetik ve epigenetik değişiklikler baş ve boyun tümörlerinin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. DNA metillenmesi kromozom yapı ve işlevini kontrol eden en önemli epigenetik mekanizmalardan biridir. Gen ifadesini düzenleyen promotör bölgelerinin aşırı metillenmesi karsinogenez sırasında tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini kaybetmesine neden olur. Çeşitli tümör tiplerinde birçok farklı tümör baskılayıcı genin metillenerek etkinliğini kaybettiği gösterilmiştir. Promotor metillenme çalışmaları baş ve boyun kanserinde DIME-6, ATM, p15, TIMP-3, MGMT, RARB-2, DAP-K, E-Kaderin, Siklin A1, RASF1A, CDKN2A, CDH1 ve DCC gibi tümör baskılayıcı genlerin metillenerek işlev kaybına uğradığını ortaya çıkarmıştır (9). Gen ifadesini etkileyen epigenetik mekanizmalardan bir diğeri ise protein kodlamayan RNA molekülleri aracılığıyla genlerin susturulmasıdır. Genom tarafından kodlanan miRNA'lar onkogen ya da tümör baskılayıcı genlerin ifade düzeylerini değiştirerek karsinogenezde rol oynar. Baş ve boyun kanserlerinde miRNA ifade değişiklikleri araştırılmış ve miR-21, miR-155, let-7'i gibi kodlayıcı olmayan dizilerin ifadeleri artarken, miR125b ve miR-375 gibi dizilerin ifadelerinin azaldığı gösterilmiştir (56).

Kopya sayısı değişimlerini de içeren genetik değişiklikler, heterozigotluk kaybı (LOH) tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini kaybetmesine, kazanımı ise onkogenlerin etkinleşmesine neden olarak kontrolsüz hücre büyümesi ve metastaza yol açar. Baş ve boyun kanserinde yaygın olarak 1p, 3p, 4p, 5q, 8p, 10p,11q, 13q ve 18q bölgelerinde kayıp; 1q, 3q, 5p, 7q, 8q, 9q, 11q, 12p, 14q ve 15q bölgelerinde kazanım olduğu gösterilmiştir (57). Tablo 2-4'de baş ve boyun kanserinde sık görülen moleküler değişiklikler görülmektedir (58).

Tablo 2-4: HNSCC’de sık görülen Moleküler Anormallikler

Lokus veya Gen	HNSCC’de sıklığı
LOH 3p	60-70%
LOH 9p	70-80%
LOH 11q	30%
LOH 13q	30%
LOH 17p	50-70%
p16 inaktivasyonu	80%
siklin D1 çoğalması	30%
FHIT,RASSF1A inaktivasyonu	50-80%
TP53 mutasyonları	60-80%

2.1.5.1. Tümör Baskılayıcı Genlerin Etkinliğini Kaybetmesi

Tümör baskılayıcı genler, hücre çoğalma ve büyümesini düzenleyen genlerdir. Bu genlerin kaybı veya etkinliklerini kaybetmesiyle hücre bölünmesi üzerindeki kontrolleri ortadan kalkmakta ve bu da tümör hücrelerinin anormal çoğalmasına neden olmaktadır. Baş ve boyun kanserinin oluşumunda rol oynayan başlıca tümör baskılayıcı genlerin Rb, p53/p16/p21, FHIT, PTEN, APC ve DCC genleri olduğu gösterilmiştir (4).

TP53, kromozom 17p13 bölgesinde yer alan tümör baskılayıcı bir gen olup 11 eksondan oluşur. DNA hasarı ve apoptosize yanıt olarak G1 evresinde hücre döngüsünü durdurarak karsinogenezde işlev gören p53 proteinini kodlar. p53’ün etkinliğini kaybetmesi şimdiye kadar insan kanserlerinde tanımlanmış en yaygın genetik değişikliklerden biridir. Kromozom 17p13 bölgesindeki p53 kaybı ya da gendeki nokta mutasyonu sonucu sentezlenen proteinin etkinliğini kaybetmesi tümör ilerlemesinde kritik bir adımdır. Baş ve boyun tümörlerinin yaklaşık %50’sinde p53 geninin 5-8 ekzonlarında mutasyon gözlenmiştir (9). Sigara ile ilişkili olduğu bilinen özofagus ve akciğer kanserlerinde olduğu gibi baş ve boyun kanserlerinde de p53 mutasyonlarının büyük bölümünü nokta mutasyonları oluşturmaktadır. Sigaradaki mutajenik maddelerden polisiklik aromatik hidrokarbon benzopirenin nokta mutasyonların ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülmektedir (59).

Baş ve boyun kanserlerinde görülen 9p21 kaybı, p16’nın etkinliğini kaybetmesiyle sonuçlanan genetik değişikliklerden biridir. p16 proteini hücre döngüsünün ilerlemesinde rol oynayan Rb sinyal yolağının önemli bir üyesidir. p16 proteini CDK4

ve CDK6'ya bağlanıp aktif siklin D1-CDK karmaşımının oluşumunu önleyerek hücre döngüsünün ilerlemesini durdurur. İnsan tümörlerinde P16 geni sıklıkla delesyonlar, nokta mutasyonu veya promotör bölgesinin metillenmesiyle etkinliğini kaybeder. p16'nın aşırı metillenmesi baş ve boyun kanserinde sıklıkla karşılaşılan moleküler değişimlerden biridir (9). Salazar ve ark. baş ve boyun kanserinde p16 protein düzeyini incelediği çalışmada p16 ifadesi orofarenks (%53), larenks (%24), hipofarenks (%8) ve ağız boşluğu (%4) tümörlerinde artmış olduğunu tespit etmiştir (60).

FHIT (Fragile Histidine Triad) kromozom 3p14.2 bölgesinde yer alır ve insan kanserlerinde sıklıkla delesyona uğrar. Baş ve boyun kanserli hastaların tümör örneklerinin %53-68'inde FHIT ifadesinin azaldığı ya da tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir (61).

2.1.5.2. Onkogenlerin Etkinleşmesi

Proto-onkogenlerin mutasyonlar, yeniden düzenlenme ve amplifikasyonlar sonucu etkinleşerek onkogene dönüşür. Baş ve boyun kanseri ile ilişkili olduğu bilinen onkogenlerden bazıları EGFR, Ras, Siklin D1 ve STAT3'dür.

İnsan kanserlerinde en sık görülen onkogenler ras ailesi genleridir. İnsan genomunda K-ras, N-ras, H-ras olmak üzere 3 ras proto-onkogeni bulunmaktadır. Hücre büyüme ve farklılaşmasının önemli bir düzenleyicisi olan Ras geni mutasyon ve amplifikasyonlarla etkinleşerek transformasyon ve tümör oluşumuna neden olur. Bukkal mukoza tümörlerinde ve tütün çiğneyenlerde ras amplifikasyon oranı normal bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (62).

Kromozom 7p12 bölgesinde yer alan EGFR geni, EGF ve transforme edici büyüme faktörü- α (TGF- α) ile aktive olan bir zar geçen reseptörü kodlar ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (63). Bu reseptör JAK/STAT yolları ve MAPK, Akt, Erk sinyal yolağının etkinleşmesine neden olur. Bu yollar hücre proliferasyonu, apoptoz, invazyon, anjiyogenez ve metastazla ilişkilidir.

EGFR (Epidermal büyüme faktör reseptörü) baş ve boyun kanserinde en iyi çalışılmış onkogenlerden biridir. EGFR dermis, gastrointestinal sistem ve böbrekler dahil birçok dokuda ifade edilir. Ancak bu reseptördeki işlev bozukluğu epitel kökenli kanserlerin çoğunda özellikle HNSCC'nin %80-90'ında görülür. HNSCC hücre hatlarında ve primer HNSCC tümörlerinde EGFR'nin yüksek miktarda ifade edildiği gösterilmiştir (9).

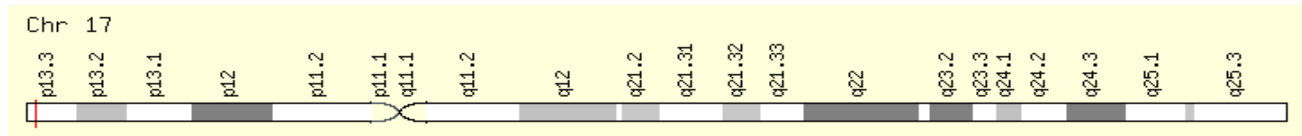
Kromozom 11q13'te yer alan siklin D1 geninin ürünü olan CCND1 proteini hücre döngüsünün ilerlemesini başlatarak Rb'yi fosforilleyen bir proteindir. CCND1 etkinliği G1 evresi süresince maksimum seviyede kalır ve p16, p21, p27 gibi tümör baskılayıcı genler tarafından engellenir (64). Baş ve boyun tümörlerinin %24'ünde CCND1'in ve %16'sında EGFR'ın amplifiye olduğu gösterilmiştir. (65).

2.1.5.3. DNA Tamir Genleri

DNA tamir genleri, kanser oluşumunda işlev gören üçüncü gen sınıfını oluşturur. DNA tamir genlerinde meydana gelen "eşey kökenli" mutasyonlar diğer genlerde mutasyonlara yatkınlığa neden olmakta ve bunun sonucunda proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyon sıklığı artmaktadır. Moleküler çalışmalar sonucunda insanlarda hMSH2 hMSH3 DUG, hMLHI , hPMSI ve hPMS2 genlerinin ürünü olan proteinlerin DNA tamirinde yer aldığı gösterilmiştir. DNA tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda genomik kararsızlık artmaktadır (9).

2.2. FAM57A / CT120 Geni

Başta hepatocellular karsinoma olmak üzere birçok kanserde 17p13.3 bölgesinde görülen heterozigotluk kaybı (LOH) bu bölgenin özellikle kanser ile ilişkili olabileceği ve araştırılması gerektiğini göstermiştir. cDNA kütüphaneleri ile yapılan analizler sonucunda bu bölgede 13 yeni gen olduğu saptanmıştır. 2002 yılında da He ve ark. bu bölgede CT120 ya da FAM57A (Family with sequence similarity 57, Member A) olarak isimlendirilen genin cDNA'sını elektronik olarak klonlayarak RACE (Rapid Amplification of cDNA Ends- cDNA uçlarının hızlı çoğaltımı) ile izole edip tanımlamışlardır. FAM57A geni 2145 bp uzunluğunda olup 5 eksondan oluşur (66).



Şekil 2-2: FAM57A Geninin 17. Kromozomdaki Yerleşimi (67)

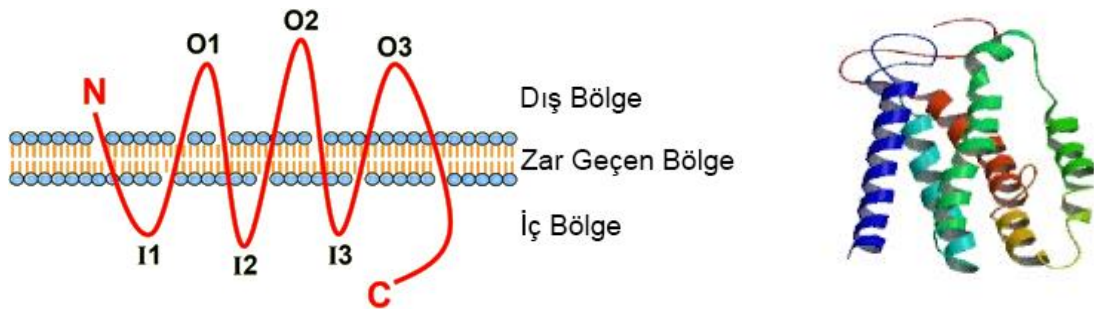


Şekil 2-3: FAM57A geninin ekzon intron ve UTR bölgeleri (68)

2.2.1. Proteini

FAM57A geni 257 amino asitlik bir protein kodlar. Aminoasit dizisine bakılarak yapılan benzeşim çalışmaları bitkiden hayvana kadar çeşitli organizmalarda FAM57A (CT120)'nın benzeşikleri olması (meyve sineği, Afrika malaria sivrisineği, fare, insan) da FAM57A'nın biyolojik evrim süresince korunduğunu göstermektedir. (66)

İnsan genom database analizi ile FAM57A (CT120)'nın alternative kırılma sonucunda, CT120A ve CT120B olmak üzere iki farklı mRNA varyantının ortaya çıktığı gösterilmiştir. CT120B, CT120A'nın 4.ekzondaki 96 nükleotidlik bir delesyon ile 136-167. kodonlar arasındaki 32 aminoasitlik bir kayıp sonucu oluşur ve 225 aminoasitlik bir protein kodlar (69). SMART ve TMHMM programları kullanılarak yapılan çalışmada CT120A proteinin N-ucunda bir sinyal dizisi bulunduğunu ve 7-zar geçen bölge olduğunu göstermiştir. (Şekil 2-4) CT120B'nin ise hücre içi N-ucu ve C-ucu ile 6-zar geçen bölgesi olduğu gösterilmiştir. Polisitescan analizleriyle de FAM57A proteini üzerinde 4 tane protein kinaz fosforillenme bölgesi, 2 tane kazein kinaz II fosforillenme bölgesi, bir tane N-myristolinlenme bölgesi ve bir tane de RGD (Arg-Gly-Asp) hücre bağlantı motifi olduğu saptanmıştır. (Şekil 2-4)



Şekil 2-4: FAM57A proteinin yapısı ve üç boyutlu görüntüsü (70, 71)

Aminoasit dizisine dayanarak yapılan işlev tahmin çalışmaları sonucunda FAM57A geninin ürünü olan proteinin plazma zarına yerleşik ve SLC3A2 (dibazik ve nötral amino asit transport aktivatörü) ile GGTL3B (γ -glutamyltranspeptidase-like 3'ün izoformu) genlerinin ürünü olan proteinleri ile etkileşime girebileceği öne sürülmüştür (66). SLC3A2 tip 2 membran glikoproteinidir ve proteinin yapısında internal sinyal

dizisi ve tek zar geçen bölge bulunur. Plazma zarında bulunan SLC3A2 proteininin aminoasit taşınmasında işlev gördüğü bilinmektedir.

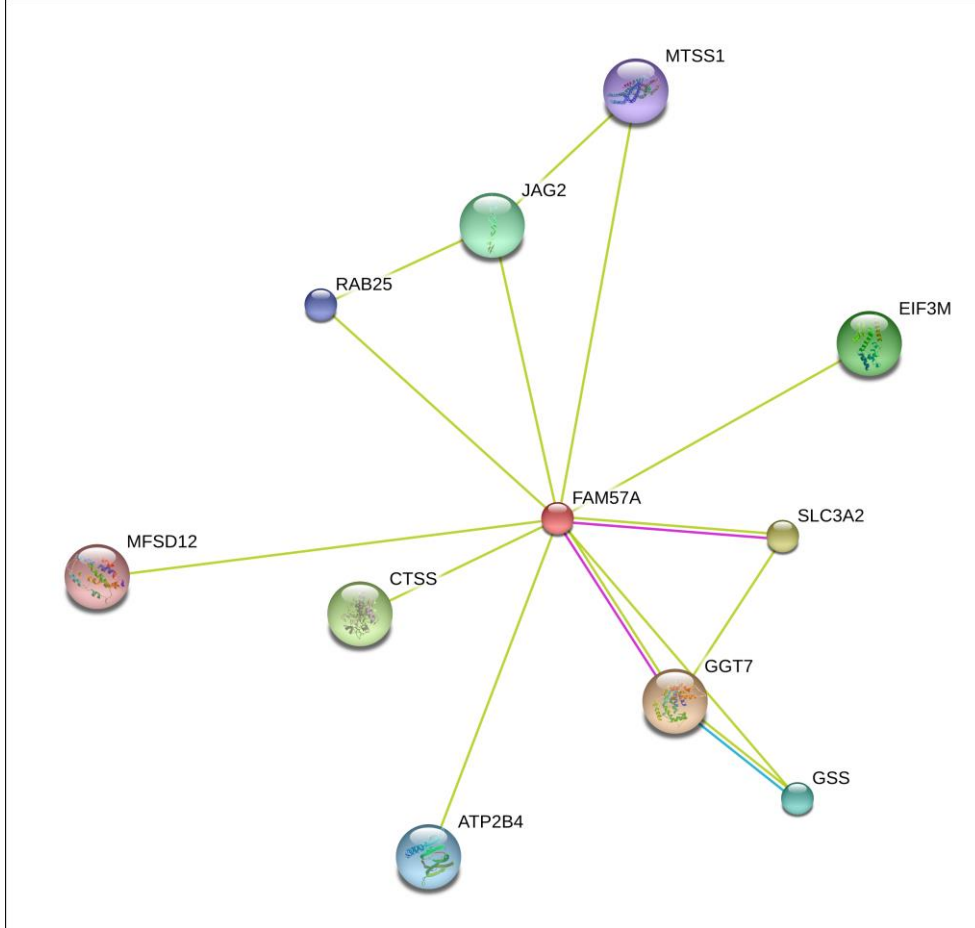
Hücre zarındaki aminoasit taşınması birçok paralel işlev gören taşıyıcı ve değiş-tokuş yapıcıya bağlıdır. En yaygın taşıma sistemi olan L; büyük nötral aminoasit transportunun sodyum-bağımsız değiş tokuşunu sağlarken, y (+) L değişimi pozitif yüklü ve/veya nötral aminoasitlerin sodyum ile değişimini sağlar. SLC3A2 tek başına hem L-tipi hem de y (+) L-tipi sistemlerde hücresel sisteme bağlı olarak aminoasit taşınmasını kolaylaştırabilir. Mastroberardino ve ark. (72) SLC3A2'nin ilk hafif zinciri olarak permeaz ilişkili protein E6'yı tanımlamışlar ve heterodimerik kompleks oluştuğunda L-tip aminoasit transferinin gerçekleştiğini göstermişlerdir. Diğer bir hafif zincirin de heterodimer oluşturması durumunda y (+) L-tipi transportun gerçekleşebileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. FAM57A hücrelerde SLC3A2 ile etkileşebilir, bu da FAM57A'nın SLC3A2 aracılığıyla aminoasit transportunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. FAM57A'nın L-tipi veya y (+) L-tipi aminoasit transport sistemleriyle olan ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır. (66)

GGTL3B birçok hücrenin dış yüzeyinde bulunan bir enzimdir ve glutatyonun glutamil kısmının çeşitli aminoasitlere ve dipeptitlere transferini katalizleyen glutatyonoz gibi görev görür. Glutatyonoz olan GGT hücre dışı glutatyonun yıkılmasını başlatır, hücrelere sistein desteği sağlar ve hücre içi GSH (glutatyon) seviyesinin belirli bir düzeyde tutulmasını sağlar. Birçok çalışma transpeptitazların hücresel aminoasit taşınmasında rol oynayabileceğini öne sürmektedir. FAM57A da hücre dışı GSH'nın yıkılmasını ve GGTL3B ile etkinleşerek hücre içi GSH seviyesinin artmasının düzenlenmesinde rol oynayabileceği gibi γ -glutamil döngüsüyle birlikte aminoasit taşınmasında da görevli olabilir. (66, 73). Şekil 2-4'de FAM57A proteininin diğer proteinlerle etkileşimi gösterilmiştir (74).

İnsan akciğer kanser hücre soylarında hücre çoğalması, hücre sağkalımlığı ve anti-apoptozda rol oynayan iki büyük sinyal yolağı (Raf/Mek/ Erk ve PI3K/Akt) FAM57A'ya cevap olarak fazla ifade olmakta ve etkinleşmektedir. Bu da FAM57A'nın onkogenik işlevi olduğunu düşündürmektedir. Bazı tümör metastazı ile ilişkili genlerin (Katepsin B, Katepsin D, Katepsin L, MMP-2/TIMP-2) FAM57A tarafından upregüle olduğu bundan dolayı FAM57A'nın tümör invazyonu ve metastazdan sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca akciğer kanseri ilerlemesinde rol oynayan bazı

aday genlerin (B-Raf, Rab2, BAX, BAG-1, YP-1 ve Cdc42) de ifadelerini düzenleyerek tümör ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir (75).

Literatürde FAM57A'nın diğer kanser tiplerindeki rolü hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.



Şekil 2-5: FAM57A Proteininin diğer proteinlerle etkileşimi (74)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Materyal

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından baş ve boyun kanseri tanısı konulmuş olan 50 vakadan, ameliyat sırasında alınan tümörlü ve normal doku örnekleri ile yapılmıştır. Doku alımından sonraki tüm işlem basamakları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmalar yapılıncaya kadar çalışmaya dahil olan bireylerden alınan doku örnekleri -80°C 'de saklanmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

-20⁰C Derin Dondurucu (Beko, TÜRKİYE)

-80⁰C Derin Dondurucu (Sanyo, JAPONYA)

Distile Su Cihazı (Nüve, TÜRKİYE)

Etüv (Hybaid, İNGİLTERE)

Hassas Terazı (Shimadzu, JAPONYA)

Bullet Blender Storm. Homojenizatör (Avarill Park. NY, ABD)

Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific, ABD)

Otoklav (Hirayama, JAPONYA)

Otomatik Pipetler (Eppendorf, ABD)

Soğutmalı Mikrosantrifüj (Hettich, ALMANYA)

Vorteks (Velp Scientifica, ABD)

Axygen MaxyGene Isı Döngü Cihazı (PCR) (NY, ABD)

LightCycler 480-II Gerçek zamanlı PZR cihazı (Roche, Almanya)

3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

3.1.3.1. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

- PureLink mRNA Mini Kit (Ambion, USA)

Parçalama tamponu, yıkama tamponu I, yıkama tamponu II, RNaz içermeyen su, spin kartuşu, toplama tüpleri, geri kazanım tüpleri.

3.1.3.2. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

cDNA sentezinde kullanılan Tampon ve çözeltiler Tablo 3-1’de gösterilmiştir.

Tablo 3-1: cDNA sentezinde kullanılan Tampon ve Çözeltiler

Ters Transkriptaz Tepkime Tamponu 5X	
Tris-HCl (Ph 8.3)	250 mM
KCl	250mM
MgCl ₂	20mM
DTT	50Mm

3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR ’de Kullanılan Primer Dizisi

FAM57A ileri primer: 5’-CACCGACTGCGTGATGAT-3’

FAM57A geri primer: 5’-GAGCGAATGATGACGATCC- 3’

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere Evrensel Prob Kütüphanesi (Universal Probe Library)’den #64 numaralı prob kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Dokudan RNA Eldesi

FAM57A geninin tümör ve normal dokudaki ifadesinin gerçek zamanlı PZR yöntemi ile kıyaslanabilmesi için, ameliyat sırasında cerrah tarafından alınmış ve -80°C’de saklanmış olan 50 tümörlü ve tümör dokusuna komşu normal dokulardan “PureLink™ RNA Mini Kit (Ambion, USA)” kullanılarak toplam RNA elde edildi. Bu yöntemin akış şeması Tablo 3-2 gösterilmektedir.

Tablo 3-2: Dokudan RNA Eldesi

30-50 mg doku + 500µl parçalama tamponu + 5µl β-merkaptoetanol ile homojenizatörde parçalandı.

↓
Lizat, 2 600 x g 5 dk.

↓
Üst sıvı üzerine (1: 1) oranında %70'lik soğuk etanol eklendi.

↓
12 000 x g 30 sn

↓
Üst faz + 700 µl yıkama tamponu 1

↓
12 000 x g' de 30 sn.

↓
Yeni toplama tüpüne alınan örnek + 500 µl yıkama tamponu 2 eklendi.

↓
12 000 x g 30 sn

↓
500 µl yıkama tamponu 2

↓
12 000 x g 30 sn

↓
12 000 x g 2 dk.

↓
80µl RNAzsız dH₂O oda sıcaklığında 5 dk. bekletilir.

↓
12 000 x g' de 2 dk. Santrifüjlendi.

↓
RNA'lar -80°C' de saklanır.

3.2.2. Spektrofotometrik Analiz

RNA'ların miktarı ve saflığı ND-1000 NanoDrop spektrofotometrede ölçüldü. RNA örneklerinin 260nm / 280nm oranlarından saflık değerleri 1,8-2,0 aralığında bulundu.

3.2.3. cDNA Eldesi

RNA miktarı ve saflığına uygun olarak cDNA derişimleri ayarlandı ve 'RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Thermo scientific' kiti ile cDNA sentezi yapıldı. cDNA Tepkime karışımı ve koşulları Tablo 3-3'te gösterilmiştir.

Tablo 3-3: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları

cDNA Sentezi Tepkime İçeriği	İlk Derişim	Son Derişim
RandomHexamerPrimer (0,2 µg/µl)	100 µM	5 µM
DietilPirokarbonat muamele edilmiş su	-	12 µl'ye tamamla
Başlangıç Kalıp RNA'sı 400 ng 80°C 3 dk.		
Ters Transkriptaz Tepkime Tamponu	5X	1X
Deoksinükleotid karışımı (dNTP)	10 mM	1 mM
RNA Engelleyici	20 U/µl	1 U/µl
Ters Transkriptaz	200 U/µl	10 U/µl
37°C 90 dk		
94°C 2 dk		

Elde edilen cDNA kısa süre için -20°C'de, uzun süre saklanması için -80°C'de muhafaza edildi.

3.2.4. FAM57A Geninin İfade Analizi

Baş ve boyun kanserli hastaların tümör ve normal dokularında FAM57A geninin ifade analizi için gerçek zamanlı PZR (Real Time PCR) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, floresan boyalar kullanılarak gerçek zamanlı olarak DNA'nın belirlenmesi ve miktarının gösterilmesi tekniğidir. Floresan sinyali analiz sırasında PCR ürün miktarıyla doğru orantılı olarak artmaktadır. Hedef gen olarak kullanılan FAM57A geninin ifade analizi için Roche kütüphanesinden seçilmiş #64 numaralı Roche universal prob kullanıldı. Hedef gen probunun 5' ucu floresan ışığa yapabilen 'FAM' boyası ile boyalı iken, 3' ucu ise 'DARK QUENCHER' ile işaretlidir ve 465-510 nm dalga boyu aralığında ışığa yapabilme özelliğine sahiptir.

FAM57A geninin ifade oranını saptamak için her dokuda aynı seviyede ifade edilen bir gen olan Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) geni, normal ve baş ve boyun tümör dokularında referans gen olarak kullanıldı. G6PD probunun 5' ucu 'VIC/Hex/Yellow 555', 3' ucu ise 'DARK QUENCHER' ile işaretlidir ve dalga boyu, 555-580 nm aralığında olup UPL (Universal Probe Library) hidroliz probu özelliğindedir. FAM57A ve G6PD genlerindeki ışığın dalga boyları farklı aralıklarda olduğu için referans gen ve hedef gen aynı kuyuda çoğaltılabildi. Çalışma Light Cycler 480-II cihazı ile yapıldı ve cihazın kendi yazılımı ile analiz edildi.

İfade analizi karışımı Tablo 3-4'te, koşulları da Tablo3-5'te gösterilmiştir.

Tablo 3-4: İfade analizi için karışımın hazırlanması

	İlk Derişim	Hacim	Son Derişim
LC 480 Probe Master Karışımı	2X	10µl	1X
dH ₂ O		3µl	
FAM57A İleri Primer	10 µM	0.4 µl	200nM
FAM57A Geri Primer	10 µM	0.4 µl	200nM
FAM57A prob #64	10 µM	0.4 µl	200nM
G6PD Primer Karışımı	20 µM	0.4 µl	400 nM
G6PD Prob	10 µM	0.4 µl	200nM
+cDNA	-	+5 µl	
	Toplam Hacim:	20 µl	

Tepkime çözeltisi 96'lık kuyuların içine konularak Light Cycler 480II cihazına yerleştirildi.

Tablo 3-5: Gerçek zamanlı PZR Tepkime Koşulları

Analiz Modu	Döngü	Bölüm	Sıcaklık Değişim Hızı (°C/s)	Hedef Sıcaklık	Süre	Ölçüm Sayısı
Denatürasyon						
Yok	1	-	4,4 (°C/s)	95 °C	10 dk.	Yok
Çoğalma						
Miktar Ölçümü	45	Bozunma	4,4 (°C/s)	95 °C	10 sn.	Yok
		Bağlanma	2,2 (°C/s)	60 °C	30 sn.	Yok
		Uzama	4,4 (°C/s)	72 °C	1 sn.	Tek
Soğuma						
Yok	1		2,2 (°C/s)	40 °C	30 sn.	Yok

3.3. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi

Elde edilen tüm sonuçlar ve karşılaştırma yapılacak tüm parametreler, lisanslı IBM S.P.S.S Statistics 20 programı ile değerlendirildi (76).

4. BULGULAR

Çalışmamızda, FAM57A geninin ifade analizini araştırmak amacıyla, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalına başvuran baş ve boyun kanseri tanısı konulmuş ve ameliyata alınan 50 hastanın tümör ve tümöre komşu olan normal dokuları kullanıldı.

4.1. Hastalara Ait Klinik Parametreler

Çalışılan hastalara ait deneysel sonuçlar klinik parametreler ile birlikte değerlendirildi. Hastalara ait klinik parametreler Tablo 4-1 gösterilmektedir.

Tablo 4-1: Hastalara Ait Klinik Parametreler

Klinik Parametreler	Hasta Sayısı	Yüzdellik Oran(%)
Yaş		
≤50	4	8
>50	46	92
Cinsiyet		
Kadın	4	8
Erkek	46	92
Evre		
Erken Evre (1-2)	8	16
Geç Evre (3-4)	35	70
Bilinmeyen	7	14
Tümör Yeri		
Larenks	32	64
Farenks (Nazo-Oro-Hipo Farenks)	7	14
Oral Kavite (Ağız boşluğu)	6	12
Parotis	3	6
Bilinmeyen	2	4

Histolojik Grade		
1	1	2
2	26	52
3	12	24
4	1	2
Bilinmeyen	10	20
Histolojik Tip		
Yassı Epitel Hücreli Karsinom(SCC)	46	92
Bazal Hücreli Adenokarsinom	1	2
Mukoepidermoid Karsinom	1	2
Myoepitelyal Karsinom	1	2
Bilinmeyen	1	2
Lokal İnvazyon		
İnvazyon (+)	43	86
İnvazyon (-)	2	4
Bilinmeyen	5	10
Sigara Kullanımı		
Sigara Kullanan	36	72
Sigara Kullanmayan	7	14
Bilinmeyen	7	14

4.2. FAM57A Geni İfade Değerleri

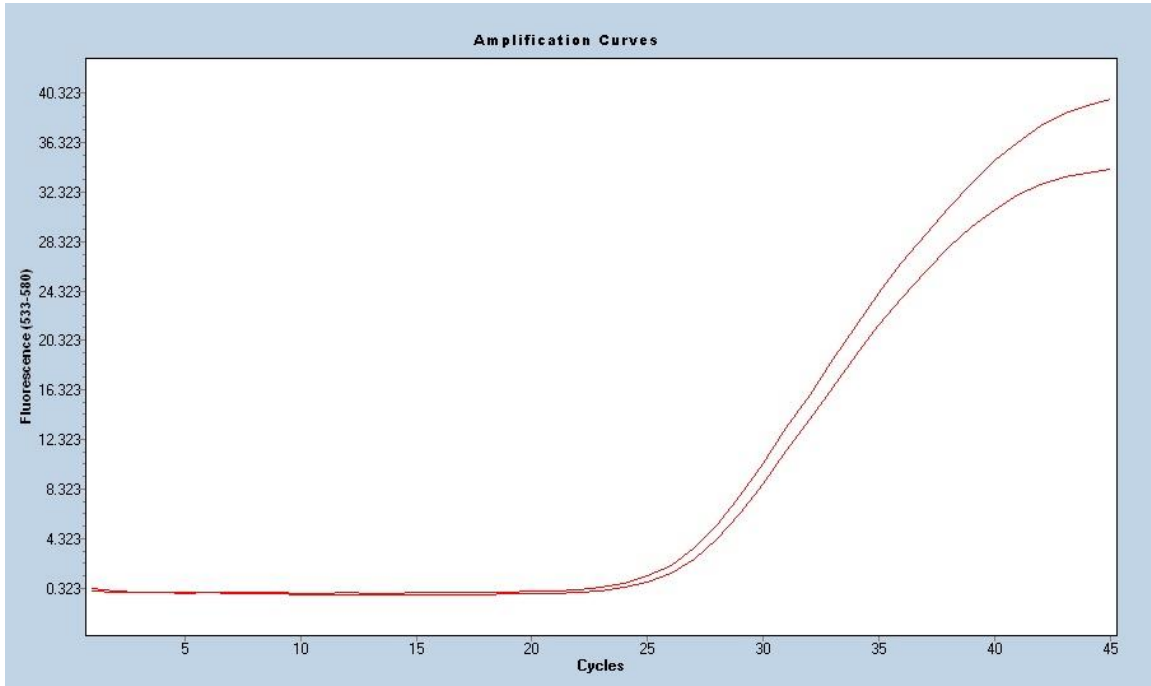
Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın her birine ait tümörlü ve normal doku örneğinden elde edilen cDNA'lar LightCycler 480-II cihazında çalışılmıştır. Her bir örnek için, FAM57A geninin ve bu gene referans olarak kullanılan *G6PD* geninin cihazdan alınan Ct (Cycle Threshold) değerleri, $2^{-\Delta\Delta CT}$ değerlerini hesaplamak için kullanıldı (77).

$2^{-\Delta\Delta CT}$ yöntemi, karşılaştırmalı Ct hesabına dayanır. Ct değeri, polimeraz zincir tepkimesindeki amplikon miktarı ile ters orantılıdır. Daha düşük bir Ct değeri, daha yüksek miktarda amplikon varlığını gösterirken, Ct değeri arttıkça amplikon miktarı da azalmaktadır.

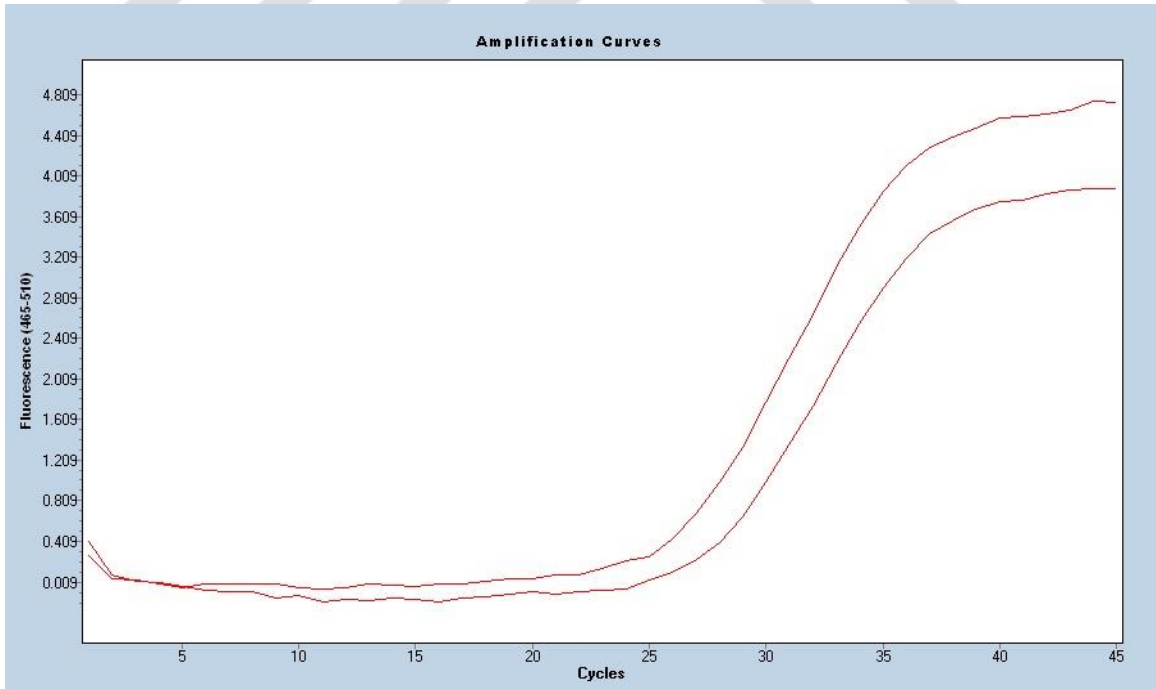
Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın yaş, cinsiyet, patolojik evre, tümör yeri, histolojik tip, invazyon ve sigara kullanımı açısından FAM57A ifade düzeyi ile birlikte değerlendirildi.

Hastaya ait referans gen *G6PD* ve FAM57A için gerçek zamanlı PZR görüntüleri Şekil

4-1 ve 4-2’de görülmektedir.



Şekil 4-1: Referans Gen G6PDH'a ait Gerçek Zamanlı PZR Görüntüsü



Şekil 4-2: FAM57A Genine ait Gerçek Zamanlı PZR Görüntüsü

Tablo 4-2: Çalışılan Tümör ve Normal Örneklerin Hedef ve Refesans Genine Ait Ct değerleri

Hasta No	Tümör Doku		Normal Doku		$2^{-\Delta\Delta Ct}$
	FAM57A	G6PD	FAM57A	G6PD	
1	27,03	25,30	32,79	29,62	2,71
2	34,97	33,92	40	33,36	48,17
3	24,35	23,00	29,74	27,56	1,78
4	28,18	27,54	30,17	27,88	3,14
5	27,22	25,96	29,74	27,49	1,99
6	26,99	27,06	29,58	28,38	2,41
7	33,11	32,03	34,95	32,05	3,58
8	27,11	25,88	32,92	28,99	6,50
9	28,73	26,41	36,17	30,55	9,85
10	28,61	29,19	34,04	35,88	0,42
11	30,05	27,90	27,83	26,19	0,70
12	25,76	25,30	33,10	30,79	3,61
13	26,55	26,68	27,93	26,95	2,16
14	31,98	29,62	36,89	30,88	12,55
15	33,68	30,35	29,92	28,68	0,23
16	33,80	27,54	32,71	28,16	0,31
17	32,15	26,96	30,77	29,75	0,06
18	32,24	29,52	34,49	31,89	0,92
19	30,52	26,60	29,68	27,57	0,29
20	28,76	26,36	32,80	30,60	0,87
21	27,38	26,29	34,12	32,34	1,61
22	31,42	29,38	33,72	31,50	1,13
23	33,42	31,89	29,57	28,89	0,55
24	26,72	26,84	36,55	32,63	16,45
25	31,69	26,16	30,12	32,90	0,00
26	29,64	25,95	İfade yok	30,98	-
27	33,86	30,42	36,28	31,27	2,97
28	28,75	24,59	32,65	28,86	0,77
29	32,40	30,47	35,00	34,03	0,51

30	27,14	30,47	31,31	34,03	1,53
31	26,43	25,80	35,23	32,97	3,10
32	32,24	26,11	30,63	28,01	0,09
33	32,04	26,35	31,55	29,68	0,07
34	35,63	28,05	31,16	32,39	0,00
35	33,73	31,23	34,66	30,68	2,79
36	26,76	24,81	32,21	29,18	2,11
37	30,98	28,51	36,29	29,76	16,68
38	31,11	27,63	34,20	28,03	6,45
39	27,54	24,66	25,60	23,67	0,52
40	24,78	23,90	31,14	29,26	2,00
41	33,82	29,08	34,11	29,66	0,82
42	34,02	28,81	36,50	30,65	1,56
43	30,12	27,95	İfade yok	30,68	-
44	32,19	26,84	33,97	30,83	0,22
45	34,00	26,53	32,73	28,50	0,11
46	32,95	28,57	30,07	26,63	0,52
47	İfade yok	28,96	İfade yok	30,20	-
48	31,96	29,48	34,13	26,65	32,00
49	35,28	32,17	İfade yok	34,58	-
50	34,45	29,28	İfade yok	32,15	-

$2^{-\Delta\Delta CT}$ hesaplanmasında Schmittgen ve Livak'nın 2008'de önerdiği denklem kullanılıp her hasta için tek bir değer elde edildi (77).

$$2^{-\Delta\Delta CT} = 2 - [(CT hedef gen - CT referans gen) Tumor - (CT hedef gen - CT referans gen) Normal]$$

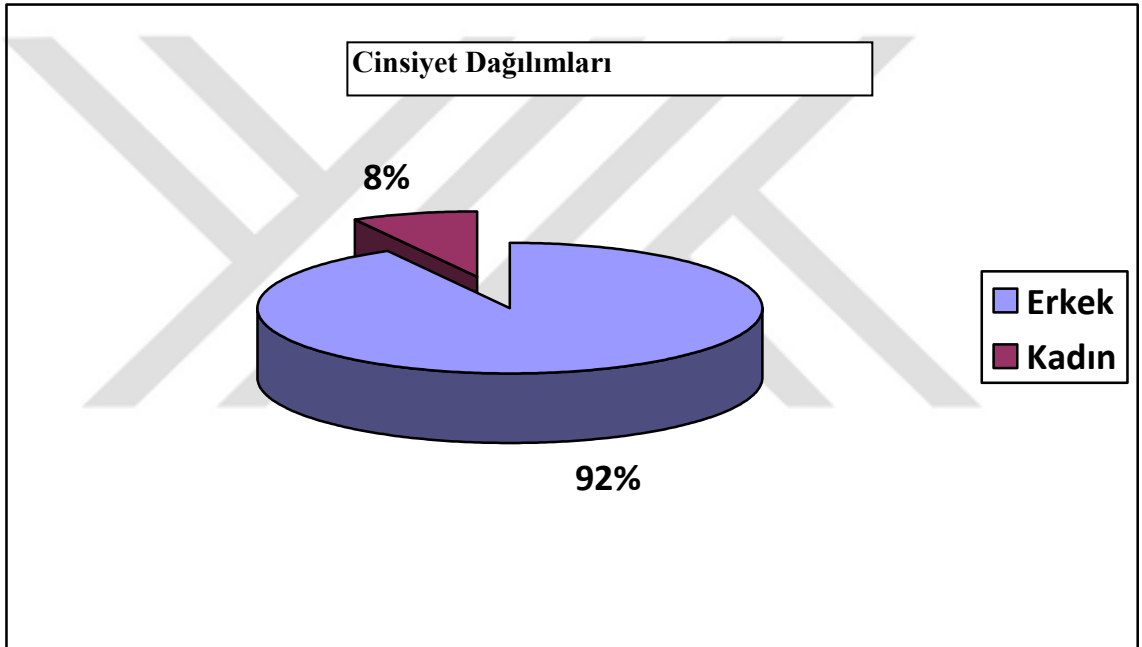
Bu hesaplama göre çıkan değerlerimiz 0,9 -1,1 aralığına göre değerlendirildi. Elde edilen değerler 0,9'dan düşük ise normal dokuya göre FAM57A geninin ifadesinin azaldığı, 0,9-1,1 aralığında ise normal dokuya göre FAM57A geninin ifadesinin değişmediği ve 1,1 değerinden yüksek değerlerde ise normal dokuya göre FAM57A geninin ifadesinin artmış olduğu kabul edildi.

50 hastanın tümör dokusundaki FAM57A/ CT120 geninin ifadesi normal örnekleri ile karşılaştırıldığında, tümör dokularının 29 (%58) tanesinde FAM57A geninin ifadesi

artmış, bu hastaların 4'ünde FAM57A ifadesi normal dokuda yokken tümörde ifadenin olduğu gözlemlendi.

4.3. FAM57A Geninin İfade Değerlerinin Klinik Verilerle İlişkisi

Çalışmaya alınan 50 hastanın cinsiyet, yaş, tümör yeri, histolojik grad, histolojik tip, evre, invazyon (kan damarı-lenfotik-perinöral-kartilaj) ve sigara kullanımı ile FAM57A geninin ifade seviyesindeki değişim arasındaki ilişki incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS 20 programıyla yapılmıştır. Hastaların cinsiyete göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi Şekil 4-3' te gösterilmiştir.



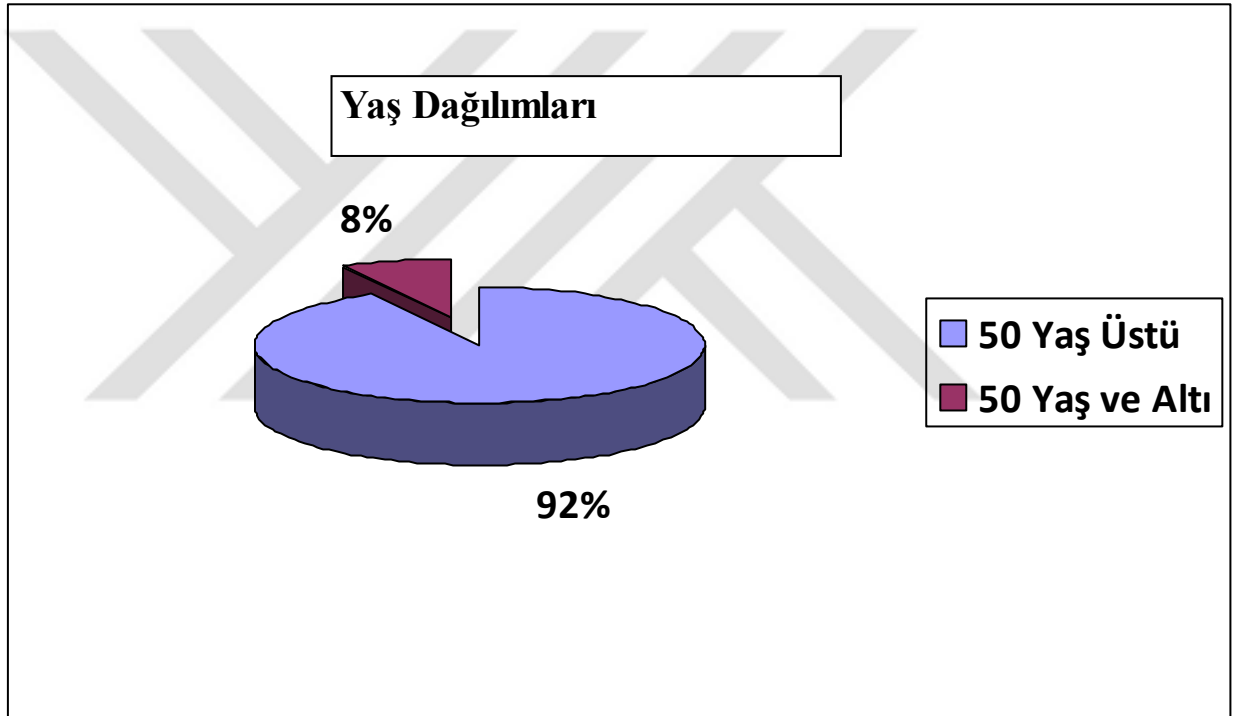
Şekil 4-3: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Tablo 4-3' te FAM57A ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki gösterilmektedir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda FAM57A ifadesindeki değişim ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p=0,423$)

Tablo 4-3: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki

	Cinsiyet		Toplam	p	
	Kadın	Erkek			
FAM57A	İfadesi Artan	2	27	29	0,423
	İfadesi Azalan	1	16	17	
	İfadesi Değişmemiş	1	3	4	
	Toplam	4	46	50	

Hastaların yaşa göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi şekil 4-4' te verilmiştir.

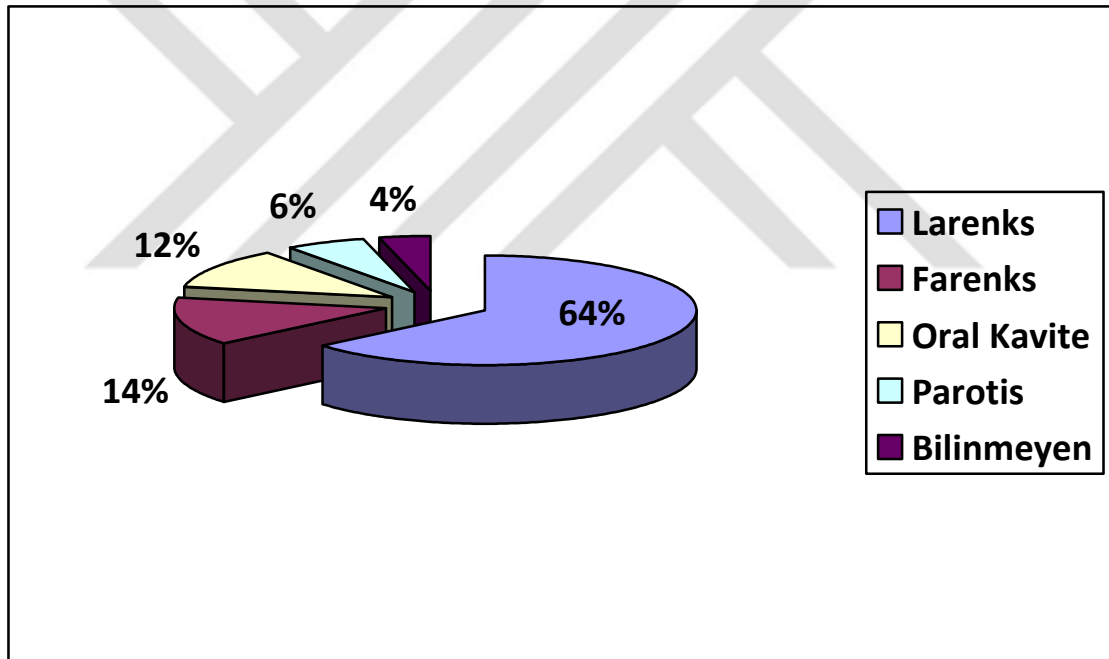
**Şekil 4-4: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Yaş Dağılımı**

Tablo 4-5'te FAM57A ifadesi ile yaş arasındaki ilişki gösterilmektedir. İstatiksel değerlendirme sonucunda FAM57A ifadesi ile 50 yaş sınırı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. (p=0,716)

Tablo 4-4: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki

	Yaş		Toplam	p
	≤50	>50		
FAM57A	İfadesi Artan	3	26	0,716
	İfadesi Azalan	1	16	
	İfadesi Değişmemiş	-	4	
	Toplam	4	46	

Hastaların tümör yerine göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi şekil 4-5'te gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Tümör Yeri Dağılımı

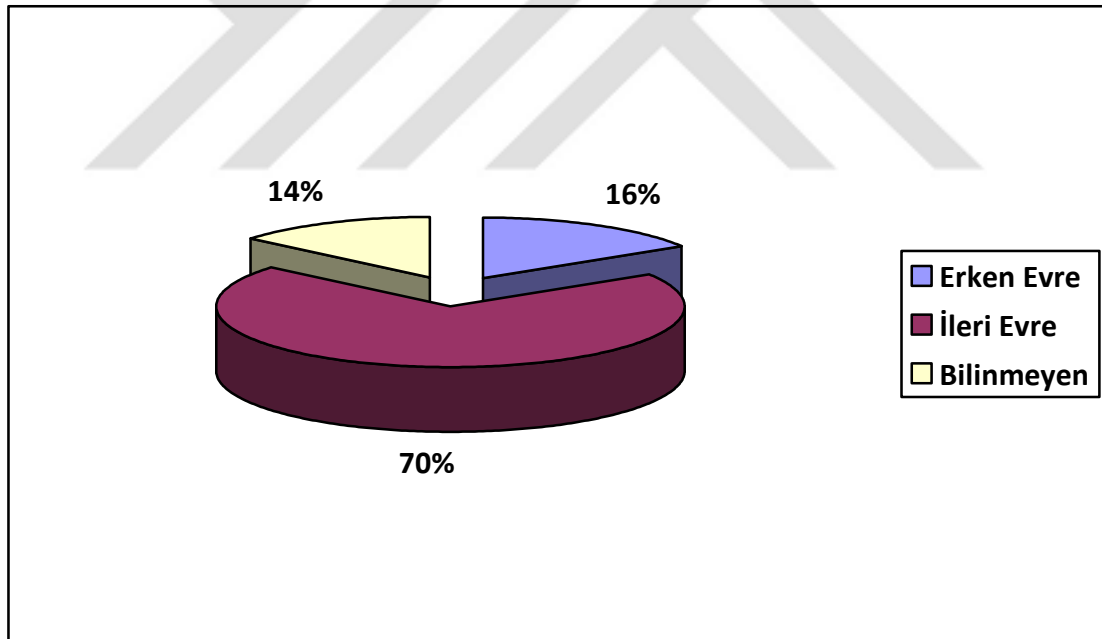
Tablo 4-6'da FAM57A ifadesi ile yaş arasındaki ilişki gösterilmektedir.

Tümör oluşum yeri ile FAM57A ifadesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,976).

Tablo 4-5: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile tümör yeri arasındaki ilişki

	Tümör Yeri		Toplam	p
	Larenks	Farenks-Oral Kavite-Parotis		
FAM57A İfadesi Artan	19	10	29	0,976
İfadesi Azalan	11	5	16	
İfadesi Değişmemiş	2	1	3	
Toplam	32	16	48	

Hastaların patolojik evrelere göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi şekil 4-6'da gösterilmiştir.



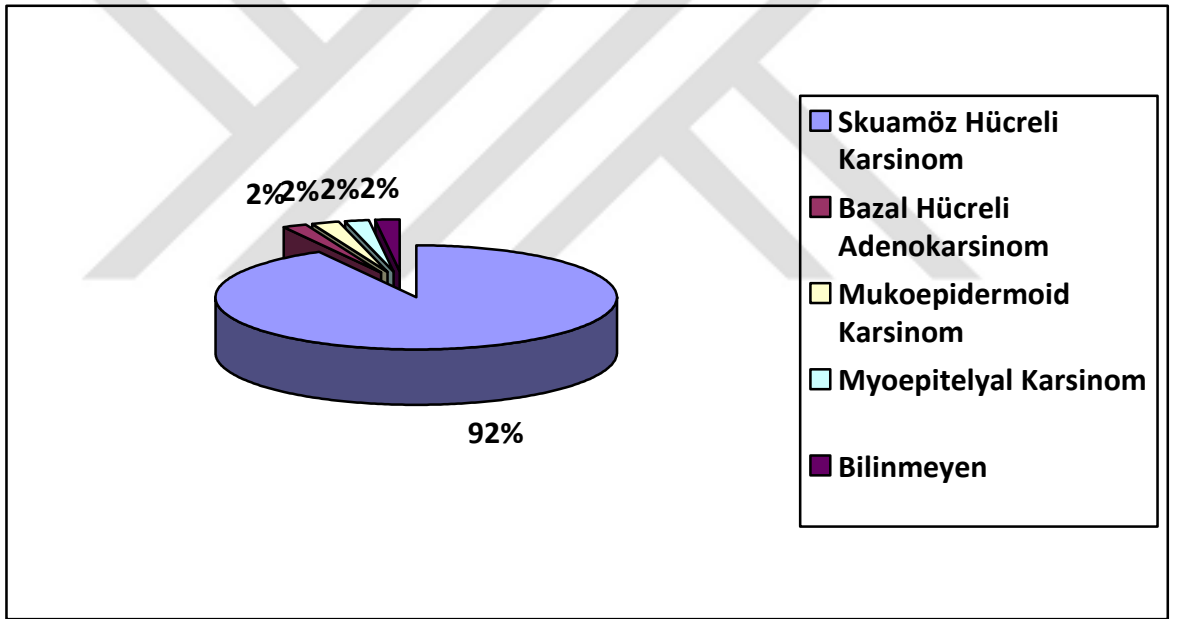
Şekil 4-6: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile tümör yeri arasındaki ilişki

Tablo 4-7'de FAM57A ifadesi ile patolojik evre arasındaki ilişki gösterilmektedir. İstatiksel açıdan FAM57A ile evre değerlendirildiğinde, aralarında sınırda bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p=0,055$). Bu durum FAM57A'nın ifadesindeki artışın ileri evre daha etkin olduğunu gözlemledik.

Tablo 4-6: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile patolojik evre arasındaki ilişki

	Evre		Toplam	p
	Erken (I-II)	İleri (III-IV)		
FAM57A	İfadesi Artan	5	21	0,055
	İfadesi Azalan	1	13	
	İfadesi Değişmemiş	2	1	
	Toplam	8	35	

Hastaların histolojik tipe göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi şekil 4-7’de gösterilmiştir.



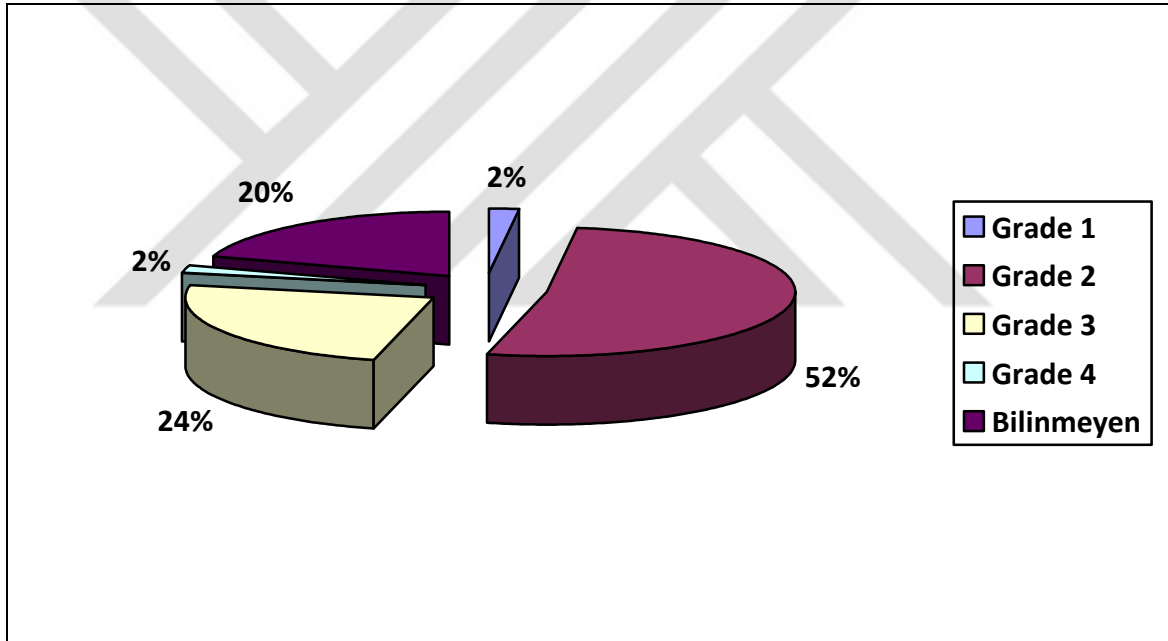
Şekil 4-7: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Histolojik Tipe Göre Dağılımı

Tablo 4-8’de FAM57A ifadesi ile histolojik tip arasındaki ilişki gösterilmektedir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda tümörlü örneklerdeki FAM57A ifadesindeki artma ile histolojik tip arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,169)

Tablo 4-7: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile histolojik tip arasındaki ilişki

	Histolojik Tip		Toplam	p
	SCC	Diğerleri		
FAM57A	İfadesi Artan	27	2	0,169
	İfadesi Azalan	16	-	
	İfadesi Değişmemiş	3	1	
	Toplam	46	3	

Hastaların histolojik grade'e göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi şekil 4-8'de gösterilmiştir.



Şekil 4-8: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Histolojik Grade'e Göre Dağılımı

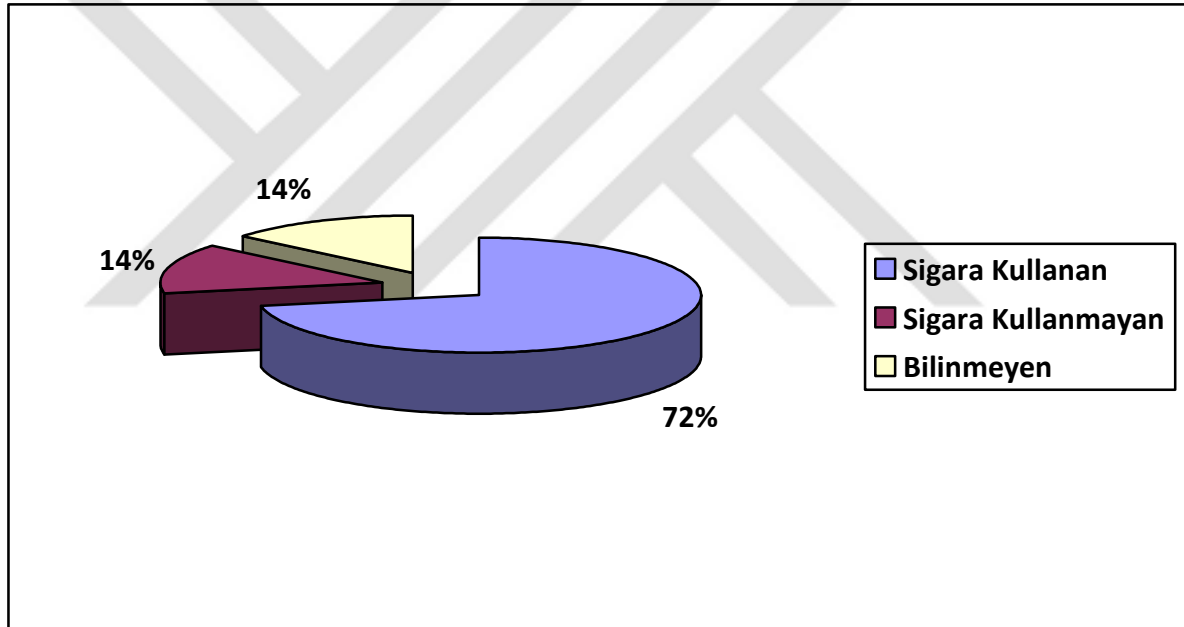
Tablo 4-9'da FAM57A ifadesi ile histolojik grade arasındaki ilişki gösterilmektedir.

İstatistiksel değerlendirme sonucunda tümörlü örneklerdeki FAM57A ifadesindeki artma ile grade arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,860)

Tablo 4-8: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile histolojik grade arasındaki ilişki

	Histolojik Grade				Toplam	p
	1	2	3	4		
FAM57A	İfadesi Artan	1	14	7	1	0,860
	İfadesi Azalan	-	10	5	-	
	İfadesi Değişmemiş	-	2	-	-	
	Toplam	1	26	12	1	

Hastaların sigara kullanımlarına göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi şekil 4-9'da gösterilmiştir.

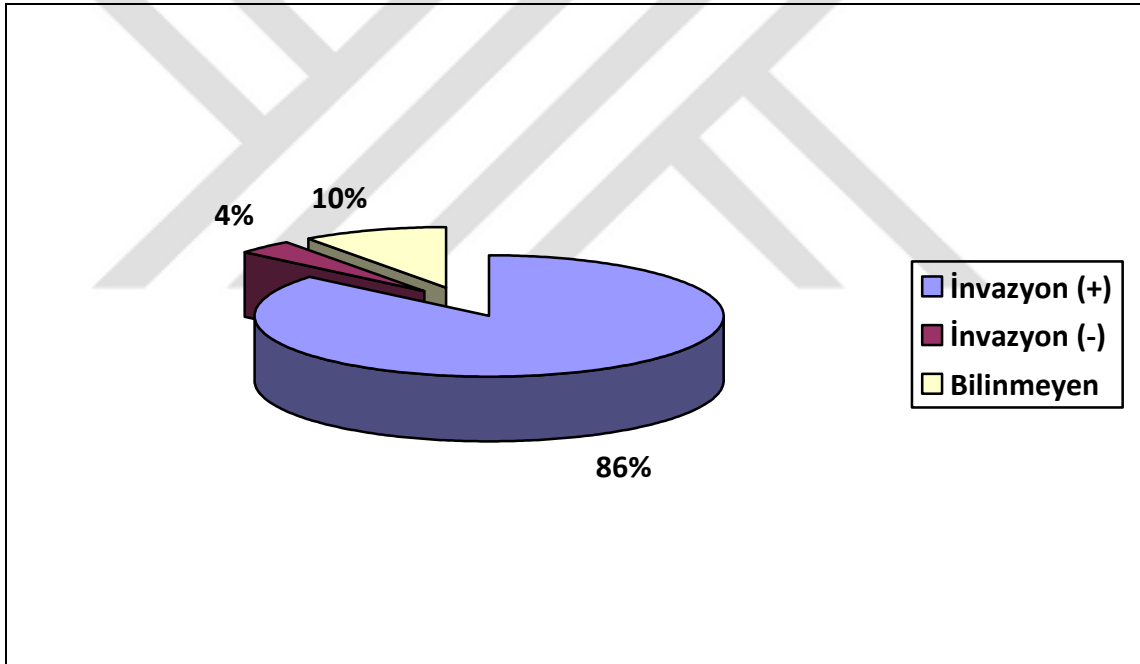
**Şekil 4-9: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların Sigara Kullanım Oranları**

Tablo 4-10'da FAM57A ifadesi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki gösterilmektedir. İstatistiksel değerlendirme sonucunda tümörlü örneklerdeki FAM57A ifadesindeki artma ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,511)

Tablo 4-9: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki

	Sigara Kullanımı		Toplam	p
	Sigara içen	Sigara içmeyen		
FAM57A İfadesi Artan	23	3	26	0,511
FAM57A İfadesi Azalan	11	3	14	
FAM57A İfadesi Değişmemiş	2	1	3	
Toplam	36	7	43	

Hastaların invazyona göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi şekil 4-10'da gösterilmiştir.



Şekil 4-10: Baş ve Boyun Kanserli Hastaların İnvazyona Göre Dağılımı

Tablo 4-11'de FAM57A ifadesi ile invazyon arasındaki ilişki gösterilmektedir.

İstatistiksel değerlendirme sonucunda tümörlü örneklerdeki FAM57A ifadesindeki artma ile invazyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p=0,498)

Tablo 4-10: Baş ve boyun kanserinde FAM57A ifadesi ile invazyon arasındaki ilişki

	İnvazyon		Toplam	p
	VAR	YOK		
İfadesi Artan	25	2	27	0,498
İfadesi Azalan	15	-	15	
FAM57A İfadesi Değişmemiş	3	-	3	
Toplam	43	2	45	



5. TARTIŞMA

2002 yılında He ve ark. tarafından izole edilen ve akciğer kanseri ile ilişkili olduğu gösterilen FAM57A (CT120) geni insan habis oluşumlarında sık mutasyon görülen kromozom 17p13.3 bölgesinde yer alır. He ve ark. insanlara ait 8 farklı doku ile yaptıkları Northern Blot analizleri sonucunda FAM57A'nın akciğer dokusu dışında tüm dokularda ifade edildiğini ve bu ifade düzeylerinin pankreasta yüksek, kalp, plesanta ve böbrekte orta, beyin, karaciğer ve iskelet kasında düşük seviyede olduğunu gösterdiler. FAM57A geni evrim süresince korunmuş olan bir gendir ve hem evrim süresince korunmuş olması hem de bitkiden insana tüm organizmalarda ifade ediliyor olması FAM57A'nın hücre yaşamında önemli işlevleri bulunduğunu düşündürmektedir. Ayrıca 8 farklı tümör hücre hattında da ifadesinde artış olması FAM57A'nın kanser gelişimiyle ilişkisi olabileceğini göstermektedir (66). He ve ark.'nın FAM57A'nın ektopik ifadesi ile NIH3T3 hücre hatlarında koloni oluşturmasını arttırdığını ve insan akciğer adenokarsinom hücre hattı A549'ta proliferasyonu uyardığını göstermesi FAM57A'nın özellikle akciğer karsinogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür. FAM57A'nın hücre büyümesi, çoğalma ve apoptoz üzerindeki etkisini araştırmak üzere He ve ark.'nın yaptıkları in vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda ektopik FAM57A ifadesinin özellikle Raf/MAPK ve PI3K/Akt yollarında yer alan hücre çoğalması, farklılaşması ve metastaz ile ilişkili onkogen ve tümör baskılayıcı gen olan 133 genin ifadesini etkilediği gösterilmiştir (75). FAM57A/CT120 geninin CT120A ve CT120B olmak üzere iki farklı mRNA varyantı vardır. CT120A ve CT120B'nin miktarının araştırıldığı bir çalışmada CT120A akciğer kanser hücrelerinde tümör oluşumunu arttırmaktadır. CT120B ise akciğer adenokarsinoma hücre hattında (SPC-A-1) aşırı ifade edilmesinin hücre büyümesini azaltarak tümör oluşumunu engellediği gösterilmiştir. CT120A ve B'nin hücre büyümesi üzerinde antogonistik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. CT120B proteini CT120A'ya göre 32 aminoasit daha kısadır. Eksik 32 aminoasitin CT120A'nın onkogenik etkinliği için gerekli olduğu ve CT120A/CT120B oranının hücre proliferasyonunun potansiyelini belirleyebileceğini düşündürmüştür (69).

Li ve ark.'nın akciğer tümör hücre hatları ile yaptığı çalışmada, FAM57A'nın ASO (allele specific oligo) ile susturulduğunda, büyüme baskılandığı zaman bir tümör baskılayıcı olan p53'ün ve apoptozu uyaran kaspaz-3'ün artarken hücre döngüsünün

kontrolünde anahtar işlev gören siklin-D1 ve cdk4'ün azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca Ras ilişkili Rab-39 proteini, 14-3-3 protein sigma ve stokeratin-18'in azalacak şekilde, Katepsin D ve ATPQ'nun artacak şekilde düzenlendiği gösterilmiştir (78). Pan ve ark. yaptığı çalışmada FAM57A'ı aşırı ifade eden SPC-A-1 hücre hatlarında RNAi ile FAM57A ekspresyonu susturulduğu zaman soft agarda hücre büyümesinin yavaşladığı, xenograft modelde de tümör oluşumunun baskılandığı gösterilmiştir.

Bununla birlikte, taze tümör dokusundaki FAM57A ekspresyon seviyesi sadece bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada, normal ve insan akciğer doku örneklerinde FAM57A protein ifadesi Western blot analizi ile incelenmiştir ve 16 örneğin 15'inde (%93.75) tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar FAM57A'nın akciğer kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığını göstermektedir (79).

Ancak FAM57A'nın işlevi ve kanserdeki yeri hakkında fazla bir çalışma bulunmamaktadır. Baş ve Boyun kanserinde çalışılmamış olan FAM57A'nın Akciğer kanserinde olduğu gibi HNSCC'de de bir işlevi olup olmadığını araştırmak üzere bu çalışma planlanmıştır. Bu çalışma sonucunda tümör örneklerinde % 58 oranında ifadesinin arttığı bulunmuştur. Sonuç olarak, bulgular FAM57A'nın HNSCC'de bir onkogen gibi davrandığını ve aşırı yüksek tümör derecesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, HNSCC içinde FAM57A işlevinin analiz edilmesi ve ayrıntılı mekanizmasını ortaya çıkarmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.KAYNAKLAR

1. Erişim Tarihi 20.06.2016 <http://www.cancer.gov/types/head-and-neck-fact-sheet>.
2. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995; 75: 1343-53.
3. Conway D. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE-The international head and neck cancer epidemiology consortium. *Oral Oncology*. 2009; 45: 743-746.
4. Eriřen L, Engin K, editor. *Baş-Boyun Kanserleri*. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.
5. Cawson RA, Odell EW, Porter S. *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. 7. ed. Churchill Livingstone, Edinburg, 2002; 230-254.
6. Topuz E, editor. *Klinik Onkoloji*. İstanbul: İÜ Onkoloji Enstitüsü.
7. Speight PM, Barret AW. Salivary gland tumors. *Oral Dis*. 2002; 8(5): 229-40.
8. Fujita S, Ikeda T. Cancer stem-like cells in adenoid cystic carcinoma of salivary glands: relationship with morphogenesis of histological variants. *J Oral Pathol Med*. 2012; 41: 207-13.
9. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer*. 9th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 208-15.
10. Wahlberg P, Anderson H, Biörklund A. et al. Carcinoma of the parotid and submandibular glands-a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol*. 2002; 38(7): 706-13.
11. Ellis GL, Auclair PL. *Tumor of the Salivary Glands*. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology. 1996. Atlas of Tumor Pathology, 3.
12. Seikaly H, Rassekh CH. Oropharyngeal Cancer. In: Bailey BJ, editor. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. Lippincott-Raver Publishers, Philadelphia, PA. 1998; 1655-1671.

13. Schechter GL, Wadsworth TT. Hypopharyngeal Cancer. In: Bailey BJ, editor. *Head and Neck Surgery Otolaryngology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raver Publishers; 1998; 1673-1691.
14. Chan JKC, Pilch BZ, Bray F et al. Nasopharyngeal Carcinoma. In: Bames L, Eveson JW et al. *WHO Classification of Tumors*. Lyn: WHO/IARC. 2005; 85-97.
15. Fredrick Petersson. Nasopharyngeal Carcinoma: A review. *Seminars in diagnostic pathology*. 2015;32:54-73.
16. Tan EL, Looi LM, Sam CK. Evaluation of Plasma EBV DNA Load as a Prognostic Marker for Nasopharyngeal Carcinoma. *Singapore Med J*. 2006; 47(9): 803-7.
17. Merati AL, Bielamowicz SA. *Textbook of Laryngology*. 1st ed. San Diego: Plural Publishing; 2007; 31-349.
18. Steve McMahon, Amy Y. Chen. Head and Neck Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2003; 22: 21-24.
19. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the Larynx and Hypopharynx. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; 861-885.
20. Özüdođru E, Kaya E. Larenks Kanseri. *Galenos Aylık Tıp Dergisi*. 2006; 111(9): 38-44.
21. Özlügedik S, Ünal A. Baş Boyun Kanserlerinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. KBB Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. 2005; 1: 51-56.
22. Demireller A. Larenks Kanserleri. In: Koç C. eds. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitapevi; 2004; 1183-1187.
23. Pou AM, Vrabec JT, Jordan J et al. Prevalence of Herpes Simplex Virus in Malignant Laryngeal Lesions. *Laryngoscope*. 2000; 110: 194-7.
24. Johns ME, Kaplan MJ. Advances in the managment of paranasal sinus tumors. In: Wolf GT, editor. *Head and Neck Oncology*. Boston, Mass: Martinos Nijhoff Publishers; 1984; 27-52.

25. Alos L, Moyano S, Nadal A et al. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer*. 2009; 115 (12): 2701-9.
26. Eleni M. Rettig, Gypsyamber D'Souza. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 379-396.
27. Francesca Pezzuto, Luigi Buonaguro, Francesco Caponigro, et al. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*. 2015; 89 (3): 125-36.
28. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2009; 18: 541-550.
29. Hashibe M, Brennan P, Benhamoun S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 777-789.
30. Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Lucchini F, Bosetti C, Malvezzi M, et al. The oral cancer epidemic in central and eastern Europe. *Int J Cancer* 2010; 127: 160-171.
31. Chatuverdi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, Curado MP, Ferlay J, Franceschi S, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013; 31:4550-4559.
32. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
33. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, hpv titer, Bcl-xl and p53, sex and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (19): 3128-37.
34. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wünsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol* 2010; 39(1): 182-96.

35. Lazorus P, Park JY. Metabolizing enzyme genotype and risk for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Onc* 2000; 36(5): 421-431.
36. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and Cancer. *Alcohol Alcohol* 2004; 108(5): 741-9.
37. Liang C, Marsit CJ, Houseman EA, Butler R, Nelson HH, Mc Clean MD, et al. Gene-environment interactions of novel variants associated with head and neck cancer. *Head Neck* 2012; 34(8): 1111-8.
38. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009; 15(22): 6758-62.
39. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(1): 9-22.
40. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. Erişim Tarihi: 16.10.2015. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-risk-factors-for-head-and-neck-cancer#H6>
41. Purdue MP, Jarvold B, Bergdahl IA, Hayes RB, Boris D. Occupational exposures and head and neck cancers among Swedish construction workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2006; 32: 270-5.
42. Laakkonen A, Kauppinen T, Pukkala E. Cancer risk among Finnish food industry workers. *Int J Cancer* 2006; 118: 2567-71.
43. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspectives* 2004; 112: 1447-59.
44. Riechelmann H. Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx. *Laryngorhinootologie*. 2002; 81(8): 573-9.
45. Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control* 2012; 23 (1): 69-88.
46. Jankowski J, Jones R, Delaney B, Dent J. 10-minute consultation: Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ*. 2002; 325: 945.
47. Morrison MD. Is gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99: 370-373.

48. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an aetiological factor at carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 1195-1199.
49. Copper MP, Smit CF, Stanojcic LD, Devriese PP, Schouwenburg PF, Mathus-Vliegen LM. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110: 1007-1011.
50. Price JC, Jansen CJ, Johns ME. Esophageal reflux and secondary malignant neoplasia at laryngoesophagectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 163-164.
51. Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF. Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope* 2005; 115: 486-491.
52. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2013-2018.
53. Compton CC, Byrd DR, Aguilar JG, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. *Springer Verlag*, 2012; 33-112.
54. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N. Engl. J. Med* 2003; 349: 2042-2054.
55. Hasegawa M, Nelson HH, Peters E, Ringstrom E, Posner M, Kelsey KT. Patterns of gene promoter methylation in squamous cell cancer of the head neck. *Oncogene* 2001; 21: 4231-4236.
56. Hui AB, Lenarduzz M, Krushel T, Waldron L, Pintille M, Shi W, et al. Comprehensive microRNA profiling for head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1129-39.
57. Wreesmann VB, Singh B. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinomas for the upper aerodigestive tract: biologic insights and clinical opportunities. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(8): 449-59.
58. Perez-Ordóñez B, Beauchemin M, Jordan RC. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol* 2006; 59(5): 445-53.
59. Ayan N. Baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinde moleküler biyolojik değişiklikler. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1995; 3: 166-168.

60. Salazar CR, Anayannis N, Smith RV, Wany Y, Haigentz M JR, Garg M, et al. Combined p16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival. *Int J Cancer* 2014; 135: 2404-2412.
61. Thomas GR, Nadiminti H, Regalado J. Molecular predictors of clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Exp Pathol.* 2005; 86 (6): 347-63.
62. Rumsbu G, Carter RL, Gusterson BA. Low incidence of ras oncogene activation in human squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1990; 61: 365-368.
63. Amit M Deshpande, David T Wong. Molecular mechanisms of head and Neck Cancer. *Anticancer Ther.* 2008; 8(5): 799-809.
64. Gleich LL, Salomone FN. Molecular genetics of head and neck cancer. *Cancer Control* 2002; 9(5): 369-78.
65. Baltaci E, Karaman E, Dalay N, Buyru N. Analysis of gene copy number changes in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol.* 2016. doi: 10.1111/coa.12686
66. He X, Di Y, Li J, Xie Y, Tang Y, Zhang F, et al. Molecular cloning and characterization of CT120, a novel membrane-associated gene involved in amino acid transport and glutathione metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297: 528-536.
67. Erişim tarihi 20.05.2016 <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CT120>
68. Erişim Tarihi: 20.05.2016 <http://refgene.com/gene/79850>
69. Pan DN, Li JJ, Wei L, Yao M, Wan DF, Gu JR. Inhibitory effect of CT120B, an alternative splice variant of CT120A, on lung cancer cell growth. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2005; 37: 588-92.
70. Erişim Tarihi 10.09.2016 <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/FAM57AID40183>
71. Erişim Tarihi 10.09.2016 <http://www.cloud-clone.com/items/M875.html>
72. L.Mastroberardino, B. Spindler, R. Pfeiffer, P.J. Skelly, J. Loffing, C.B. Shoemaker, F. Verrey. Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of a permease family. *Nature* 1998; 395: 288-291
73. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27: 916-21.

74. Erişim Tarihi: 20.08.2016 string-db.org/newstring.cgi/show-network-section.pl
75. He XH, Li JS, Xie YH, Tang YH, Yao GF, Qin WX, et al. Altered gene expression profiles of NIH3T3 cells regulated by human lung cancer associated gene CT120. *Cell Research* 2004; 14: 487-96.
76. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20. Armonk, NY: IBM Corp. Released 2011.
77. Schmittgen TD, Livak KJ. Analyzing real-time PCR data by the comparative C (T) method. *Nat Protoc.* 2008; 3 (6): 1101-8.
78. Li Z, Shao S, Xie S, Jiao F, Ma Y, Shi S. Silencing of CT120 by antisense oligonucleotides could inhibit the lung cancer cells growth. *Ir J Med Sci* 2010; 179: 217-23.
79. Pan DN, Li JJ, Wei L, Yao M, Wan DF, Gu J. Down-regulation of CT120A by RNA interference suppresses lung cancer cells growth and sensitizes to ultraviolet-induced apoptosis. *Cancer Lett* 2006; 235: 26-233.

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/604/02-12342
Konu:

İstanbul/...../.....

09 Mayıs 2014

Temel Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İlgi: 15.04.2014 tarih, 76624604/302.14.06-575 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Turgut ULUTIN'in danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Biyolog Elif BALTACI'nın yürütücülüğünde Prof.Dr.Ayşe Nur BUYRU ve Doç.Dr.Emin KARAMAN'ın yardımcılıklarında "Baş ve Boyun Kanseri FAM57a Geninin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 06 Mayıs 2014 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
1 dosya