

**DIDEM SEVEN**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL-2012**

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

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**BAŞ VE BOYUN KANSERLİ HASTALARDA RAB25  
GENİNİN İFADESİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DİDEM SEVEN**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. AYŞE NUR BUYRU**

**TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ BİYOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2012**

## **TEZ ONAYI**

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)

**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 olmadığını beyan ederim.

Didem Seven (İmza)

## İTHAF

*Varlıklarından güç aldığım aile bireylerim ...  
Annem Nuran Seven, babam Mehmet Mucip Seven'e  
Ablam Tuba,  
Kardeşlerim Yekta ve Kübra*

Canım aileme ithaf ediyorum...

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve bundan sonraki hayatım boyunca, arkamda olduğunu gördüğüm ve bildiğim, öğrencisi olmakla övündüğüm, en büyük desteğim, özgüven tetikçim, danışman hocam Prof. Dr. Ayşe Nur Buyru'ya,

Desteğini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turgut Ulutin'e,

Tezimin konusunun belli olmasıyla hayatıma giren, kendim için en büyük şans saydığım, iyiliklerini benden esirgememiş olan Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyesi, çok kıymetli hocam Doç. Dr. Emin Karaman'a, her doku alışıma kolay hale getiren, sıkılmadan her seferinde haberdar eden, ameliyat hemşiresi, teşekkürümün olmazsa olmazı Dilek Sebkektay'a, bu aşamanın her anında bilgisini esirgemeyen asistan doktor Erkan Kılıç'a, her doku alışımda tebessümle beni karşılayan tüm kulak burun boğaz doktorları, hemşireleri ve çalışanlarına,

Yüksek lisans hayatım boyunca, beraber gülüp ağladığımız, her birinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim, aynı çalışma ortamını paylaştığım canım arkadaşlarım Ph.D. Onur Baykara'ya, Msc. Seda Ekizoğlu'na, Msc. Filiz Özdemir'e, Bsc. Merve Tansarıkaya'ya, Bsc. Elif Yavuz'a, Bsc. Esin Tuna'ya, Bsc. Berk Usekes'e, Deniz Yiğit'e,

Bilgisayarla ilgili cehaletimi sabırla gideren, tezimin en büyük destekçisi Burak Hürsev'e,

Yanımda olmasalar da her zaman bana bir telefon kadar yakın olduklarını bildiğim, çok saygıdeğer canım hocalarım Doç. Dr. Serap Çelikler'e ve Doç. Dr. Yusuf Baran'a,

Bu süreçte sabrını, ilgisini, sevgisini hiçbir zaman benden esirgememiş, maddi ve manevi her zaman yanımda olan canım ablam Tuba Seven'e, kardeşlerim Kübra ve Yekta'ya,

Her anlamda, hiçbir şey vermediğim ama karşılığında hep aldığım, evimizin direkleri canım anneciğim ve babacığım'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 13732

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	X
ÖZET .....	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Baş ve Boyun Kanseri .....	2
2.2. Baş ve Boyun Kanseri Sınıflandırılması .....	2
2.3. Baş ve Boyun Kanseri Sıklığı.....	2
2.3.1. Ağız Boşluğu Kanseri .....	3
2.3.2. Tükürük Bezi Kanseri .....	4
2.3.3. Farenks Kanseri .....	4
2.3.4. Larenks Kanseri .....	5
2.3.5. Paranasal Sinüs ve Burun Kanseri .....	6
2.4. Baş ve Boyun Kanseri Risk Etmenleri.....	6
2.4.1. Tütün ve Alkol Kullanımı .....	6
2.4.2. Gastroözofageal Reflü.....	7
2.4.3. Virüsler.....	7
2.4.4. Genetik Yatkınlık .....	7
2.4.5. Meslek .....	7
2.4.6. Radyasyon .....	8
2.4.7. Diyet.....	8
2.5. Baş ve Boyun Kanseri Evreleme .....	8
2.6. Baş ve Boyun Kanseri Genetik Değişiklikler .....	9

2.6.1. Sitogenetik Değişiklikler.....	9
2.6.2. Tümör Baskılayıcı Genler.....	10
2.6.3. Onkogenler.....	10
2.7. G Proteinleri.....	10
2.7.1. GTPazların İşlevi.....	11
2.8. Rab proteinleri.....	12
2.8.1. Rab 25 Geni.....	14
2.8.1.1. Rab25 ve Kanser.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. GEREÇ.....	17
3.1.1. Materyal.....	17
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	17
3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler.....	17
3.1.3.1. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler.....	17
3.1.3.2. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler.....	18
3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR 'de Kullanılan Primer Dizisi.....	18
3.2. YÖNTEM.....	18
3.2.1. RNA Eldesi.....	18
3.2.2. cDNA Eldesi.....	20
3.2.3. Rab25 Gen İfade Analizi.....	20
3.3. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Hastalara Ait Klinik Parametreler.....	23
4.2. Rab25 Geni İfade Değerleri.....	24
4.3. Rab25 Geninin İfade Değerlerinin Histopatolojik Bulgularla İlişkisi.....	27
5. TARTIŞMA.....	34
KAYNAKLAR.....	37
ETİK KURUL KARARI.....	43
PATENT HAKKI İZNI.....	44
TELİF HAKKI İZNI.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	46



**TABLULAR LİSTESİ**

Tablo 2-1: Baş ve Boyun Kanserlerinde Evreleme .....	8
Tablo 3-1: Dokudan RNA eldesi .....	19
Tablo 3-2: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları .....	20
Tablo 3-3: RT-PZR Protokolü .....	21
Tablo 3-4: Gerçek zamanlı PZR Tepkime Koşulları .....	22
Tablo 4-1: Hastalara Ait Klinik Parametreler .....	23
Tablo 4-2: Hasta Normal ve Tümör Dokularındaki Rab25 İfade Değerlerinin Oranı....	26
Tablo 4-3: Hastaların tümör yerine göre dağılımı .....	28
Tablo 4-4: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile patolojik evre arasındaki ilişki .....	29
Tablo 4-5: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile histolojik tip arasındaki ilişki .....	30
Tablo 4-6: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile histolojik grad arasındaki ilişki ....	31
Tablo 4-7: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile yaş arasındaki ilişki .....	32
Tablo 4-8: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki .....	33

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Monomerik GTPazların özgün kesecikli taşınmasının düzenlenmesi. ....	12
Şekil 2-2: Taşıma keseciklerinin kenetlenmesinde Rab Proteinlerinin Görevi. ....	13
Şekil 2-3: Rab25'in kanserdeki rolü. ....	16
Şekil 4-1: Referans Gen G6PDH'a ait Gerçek Zamanlı PZR Görüntüsü.....	25
Şekil 4-2: Rab 25 Genine ait Gerçek Zamanlı PZR Görüntüsü.....	25
Şekil 4-3: Hastaların tümör yerine göre dağılımının yüzde olarak ifadesi .....	28
Şekil 4-4: Hastaların patolojik evrelerine göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi .....	29
Şekil 4-5: Hastaların histolojik tipe göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi .....	30
Şekil 4-6: Hastaların histolojik grada göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi .....	31
Şekil 4-7: Hastaların yaşa göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi .....	32
Şekil 4-8: Hastaların cinsiyete göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi .....	33

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ**

**APC:** Adenomatous Polyposis Coli

**EBV:** Epstein Barr Virüs

**ECM:** Extracellular Matris

**EGFR:** Epidermal Growth Factor Reseptor (Epidermal Büyüme Etmeni Reseptörü)

**FHIT:** Fragile Histidine Triad

**GAP:** Guanozin Activator Protein

**GDI:** Guanozin Dissociation Inhibitor

**GEF:** Guanozin Exchange Factor

**G6PDH:** Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase

**HPV:** Human Papilloma Virus (İnsan Papilloma Virüsü)

**Rab:** Ras Like in Rat Brain

**Rb:** Retinoblastoma

**RCP:** Rab Coupling Protein

## ÖZET

Seven D. Baş ve Boyun Kanserli Hastalarda Rab25 Geninin İfadesinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD. Yüksek Lisans. İstanbul. 2012.

Baş ve boyun kanseri dünyada altıncı sıklıkta görülen kanser türüdür. Baş ve boyun kanseri larenks, farenks, ağız boşluğu ve paranasal sinüs kanserlerini içine alır. Yassı hücreli baş ve boyun kanserinde moleküler biyoloji ve genetik ile ilgili gelişmelerde çarpıcı bir artış bulunmaktadır. Tüm kanserlerin temel genetik sebebi, tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini kaybetmesi ve/veya onkogenlerin aşırı ifadesidir.

Rab25 geni, Rab11a ve Rab11b'yi içeren, Rab11 alt ailesine aittir. Rab proteinleri, sinyal iletiminde, farklılaşma, çoğalma, kesecik taşınması, hücre iskeleti oluşumu gibi birçok hücresel işlemde temel rol oynar. Rab25'in epitelium tümörlerin gelişiminde ve epitelium kanserlerin yayılmasında işlevi gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, baş ve boyun kanserinde Rab25 geninin rolünü araştırmaktır.

Çalışmamızda 53 baş ve boyun kanserli hastaya ait tümör ve normal doku örneklerinde Rab25 geni ifade analizi, Gerçek Zamanlı PZR yöntemi ile araştırıldı. Kıyaslamayı yapabilmek için G6PDH referans olarak kullanıldı. İstatistiksel analiz, SPSS 18 programında  $\chi^2$  ve Fisher Exact Test kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

53 hastanın 10'u değerlendirmeye uygun bulunmadığından verilerden çıkarılmıştır. Değerlendirmeye alınan 43 hastanın 9'unda Rab25 ifadesi azalmışken, 34'ünde değişiklik gözlenmemiştir. Baş ve boyun kanserinde Rab25 ifadesinin değişmediği tespit edilmiştir. Histopatolojik özelliklerle Rab25 arasında bir ilişki görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Rab25 geninin baş ve boyun kanserli hastalarda etkin olmadığı düşünülmektedir

Anahtar Kelimeler: Rab25, gen, baş ve boyun, kanser, ifade analizi.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 13732

## ABSTRACT

Seven, D. Investigation of Rab25 Gene Expression in Head and Neck Cancer Patients İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Biology. Master Thesis. İstanbul. 2012.

Head and neck cancer (HNC) is the sixth most common type of cancer in the world. Head and Neck Cancer includes larynx, oral cavity, pharynx, paranasal sinuses. There has been a significant increase in knowledge regarding the molecular biology and genetics affect of head and neck squamous cell carcinoma. The fundamental genetic basis of all cancers is overexpression of oncogenes and/or silencing of tumor suppressor genes.

RAB25 gene belongs to the RAB11 subfamily which includes RAB11a and RAB11b. Rab proteins, play essential role in regulating signal transduction, and a diverse range of cellular processes, including differentiation, proliferation, vesicle transport, nuclear assembly and cytoskeleton formation. RAB25 has been functionally linked to tumor progression and the invasiveness of some epithelial cancers. The aim of this study was to investigate the role of Rab25 gene in head and neck cancer.

Therefore, expression rate of the Rab25 gene in head and neck cancer patients was analyzed in 53 tumor and its corresponding non-cancerous tissue samples. G6PDH gene was used as the housekeeping gene to standardize the quantification of mRNA levels. Statistical analyses were performed by  $\chi^2$  and Fisher Exact Test using SPSS 18 programme.

10 of the 53 patients were not added to the rating. Rab25 expression didn't change 34 of the 43 patients while 9 of them decreased. It is statistically shown that Rab25 expression didn't change in head and neck cancer ( $p=0,00$ ). The level of Rab25 expression was not associated with any other clinicopathological parameters ( $p>0.05$ ).

It is thought that Rab25 expression is not affective in head and neck cancer.

**Key Words:** Rab25, gene, head and neck, cancer, expression analysis.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 13732

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ve boyun kanserleri görülme sıklığı bakımından, tüm kanserler arasında altıncı sırada yer almaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülen baş ve boyun kanserinin sıklığı, 50 yaşından sonra artmaktadır. Sigara, alkol kullanımı, gastroözofageal reflü, beslenme, İnsan Papilloma Virüsü (HPV) gibi etmenler yanında genetik mekanizmalardaki değişiklikler de baş ve boyun kanserinin oluşumunda rol oynar.

GTPazlar, hücreler arası protein trafiğinden sorumlu proteinlerdir. Ras GTPazlar süper ailesine ait olan Rab proteinlerinin 60'tan fazla üyesi bulunmaktadır. Rab25 proteini, Rab11 alt ailesine ait, vezikül taşınması ve şekillenmesinde görevli bir hücrelerarası taşıma proteinidir. Rab11a geni ile % 63 benzeşim gösteren Rab 25 geni, kromozomun 1q22 bölgesinde yerleşiktir. Diğer Rab üyelerinden farklı olarak sadece epitel hücrelerde gözlenen Rab25 geninin, tümör gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Rab25'in beyin, kalp, karaciğer, iskelet kası ve mide duvarında ifade edilmediği bildirilmiştir. Over ve meme kanserinde aşırı ifade edilen, Rab25'in, apoptozu azaltıp, çoğalmayı ve kanser saldırganlığını arttırarak, hastalığı kötü prognozla sonuçlandığı bilinmektedir. Rab25'in aynı zamanda prostat kanseri, transisyonel epitel kökenli mesane kanseri, akciğer ve böbrek kanserlerinde daha fazla ifade edildiği gösterilmiştir. Fare bağırsak ve insan kolon kanserinde ise Rab25'te ifade kaybı gözlenmiştir. Bu durumda Rab25 hem bir onkogen, hem de tümör baskılayıcı bir özellik göstermektedir. Rab 25'in her iki durumda da tümör başlaması ve gelişmesini düzenleyici bir işlevi olduğu düşünülmektedir.

Baş ve boyun kanserli hastalarda Rab25 ifadesi araştırılmamış olup, bu kanser türündeki işlevi belirlenmemiştir. Bu tez çalışmasında; 53 baş ve boyun kanserli hastanın tümör ve normal dokularında Rab25 ifade analizi yapılarak, klinik bulgularla kıyaslanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Baş ve Boyun Kanserleri

Ağız boşluğu, tükürük bezleri, paranasal sinüsler ve burun boşluğu, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve boynun üst kısmındaki lenf nodüllerindeki kanserler baş ve boyun kanserleri olarak adlandırılmaktadır. Baş ve boyun kanserleri genellikle bu bölgedeki yassı hücrelerden başladığı için, yassı hücre kanserleri olarak da adlandırılır.

Dünyadaki baş ve boyun kanserlerinin görülme sıklığı ve bu kansere bağlı ölüm oranları, diğer kanser türlerine göre daha az olmasına rağmen, alkol ve tütün kullanımının artmasıyla birlikte, görülme sıklıkları da giderek artmaktadır (Ferlay J ve ark. 2008). Baş ve boyun kanseri oluşumu, pek çok faktörün etkileşimi sonucu gelişen karmaşık bir süreçtir. Bu faktörler arasında sigara ve alkol kullanımı, gastroözefageal reflü, virüsler, mesleki nedenler, iyonlaştırıcı ışınlara maruz kalma, diyet ve genetik yatkınlık bulunmaktadır. Baş ve boyun bölgesi yapıları, hastanın sosyal yaşamını sürdürmesi açısından iletişimde de önemli rol oynamaktadır.

### 2.2. Baş ve Boyun Kanserlerinin Sınıflandırılması

Baş ve boyun kanserleri, görüldükleri yere göre sınıflandırılmaktadır. (Clayman GL ve ark. 2000)

- Ağız boşluğu kanserleri
- Tükürük bezleri kanserleri
- Paranasal sinüsler ve burun boşluğu kanserleri
- Farenks
- Larenks
- Boynun üst kısmındaki lenf nodülleri

### 2.3. Baş ve Boyun Kanserlerinin Sıklığı

Baş ve boyun kanserleri, dünya genelinde görülme sıklığı bakımından altıncı sırada yer almaktadır (Gasco M ve ark. 2003). Dünya genelinde; tütün ve alkol kullanımının erkeklerde daha yaygın olması nedeniyle, erkeklerde en sık olarak görülen baş ve boyun kanseri, ağız boşluğu kanserleri olup, bunu larenks kanseri izlemektedir.

Görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmaktadır (Ferlay J ve ark. 2008). Kadınlarda ise en çok görülen baş ve boyun kanseri türü farenks kanserleri olup, bunu ağız boşluğu kanserleri izlemektedir. Baş ve boyun kanserlerinde ölüm oranları, görülme oranlarına göre nispeten daha düşüktür (Wahlberg ve ark. 1998).

Ülkemizde ise en sık gözlenen baş ve boyun kanseri, larenks kanserleridir. Larenks ve ağız boşluğu kanserleri ölümlere neden olması bakımından da önem taşır (Parkin DM ve ark 2001).

### **2.3.1. Ağız Boşluğu Kanserleri**

Ağız boşluğu (oral kavite), anatomik olarak önde dudaklardan, arkada bademciklere kadar olan kısmı içerir. Bu anatomik bölgeden gelişebilecek kanserler, bölgelere göre alt gruplara ayrılır. Bunlar; dilin üçte ikilik ön kısım kanserleri, yanak kanserleri, ağız tabanı kanserleri, jinjiva (diş eti ) kanserleri, sert damak kanserleri ve retromolar trigon kanserleri olarak isimlendirilir. Dudak kanserleri de dahil edildiğinde ağız boşluğu kanserleri larenks kanserinden sonra baş ve boyun bölgesinde gözlenen kanserler arasında ikinci sırada yer alır. Ağız boşluğu tümörleri tüm baş ve boyun kanserlerinin (dudak lezyonları hariç) %14,1'ini oluştururken, dudak kanserleri, ağız boşluğu kanserlerinin en sık gözlenen şekli olup, tüm olguların % 30 unu oluşturur.

Amerika Ulusal Kanser Veri Bankası (NCDB) verilerine göre, tanı konulmuş ağız boşluğu kanserli hastaların yaş ortalamasının 64 ve yüzde altmışının (%60) da erkek olduğu görülmektedir. Lezyonların çoğunluğunu yassı hücreli karsinomlar (%86,3) oluştururken, diğerlerini adenokarsinomlar (%5,9), verrüköz karsinomlar (%2,0), lenfoma (%1.5) ve Kaposi sarkomu (%1.5) oluşturmaktadır (Funk ve ark. 2002).

Tütün ve alkol tüketimi ağız boşluğu tümörlerinin gelişimine neden olmakla birlikte ve önlenebilen en yaygın etmenlerdendir. Ayrıca alkol, tütün ile sinerjik etki göstererek karsinojenik etkiyi artırır. Enfiye kullanan bireylerde ise ağız boşluğu kanserleri, kullanmayanlara göre 4 kat fazladır (Winn ve ark. 1986). Ağız boşluğunun yassı hücreli kanser örneklerinde, İnsan Papilloma Virüsünün (İPV) de etken olduğu gösterilmiştir (Snijders PJF ve ark. 1996). Ultraviyole ışınlarla maruz kalmak ve pipo içmek de dudak kanseri gelişiminde yer alan etmenlerdendir ( Ju DMC 1973 ; Wurman LH ve ark. 1975).



### 2.3.2. Tükürük Bezi Kanserleri

Tükürük bezleri; bir çift tükürük bezi, bir çift çene altı ve bir çift dilaltı bez olmak üzere büyük ve ayrıca üst solunum ve sindirim yollarını döşeyen mukozada dağılmış, sayıları 600-1000 dolayında olan küçük tükürük bezlerinden oluşur. Tükürük bezi tümörlerinin en sık görüldüğü yaşlar 30 ile 50 yaş olup, çocuklarda ender görülür. Tükürük bezi tümörleri, tüm baş ve boyun tümörlerinin %3-4'ünü oluşturur ve en sık (%70) parotis bezinden köken alır. Erkek ve kadın arasında sıklık açısından cins farkı olmamasına rağmen; diğer tümörlerden farklı olarak, iyi huylu tükürük bezi tümörleri içinde ikinci sıklıkla görülen Whartin tümörü, erkeklerde daha fazla görülür (Saunders ve ark. 1986).

Köken aldıkları yere göre biyolojik saldırganlıkları değişir. Mukoepidermoid karsinoma, adenoid kistik karsinoma ve adenokarsinoma tükürük bezi maligniteleri arasında baskın histolojik tiplerdir (Hocwald ve ark. 2001).

ABD'de tükürük bezi kanserlerinde belirlenen yaş ortalaması 56,6'dır. Tükürük bezi kanserinde malignite görülme sıklığı %13 olup, en sık gözlenen histolojik tip, mukoepidermoid karsinomdur (Spitz ve ark. 1990).

Kadınlarda tükürük bezi kanserleri, çoğunlukla radyasyon, saç boyaları, alkol alımı ile ilişkilidir. Primer tükürük bezi malignitesi gelişiminde, lastik sanayinde çalışma, nikel ve silikon tozuna maruziyet ve pişirme için kerosen kullanımı yüksek risk oluşturmaktadır (Horn-ross ve ark. 1997). Tuzlama yapılarak saklanan sebzeler de riski iki kata çıkarmaktadır (Zheng ve ark. 1996). Diyetle yüksek havuç, patates gibi koyu sarı sebzelerin ve karaciğer tüketiminin tükürük bezi malignitesi riskini azalttığı belirtilmiştir. Bu yiyeceklerde bulunan zengin A ve C vitaminlerinin tükürük bezi kanserine karşı koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (Steinmetz ve ark. 1991).

### 2.3.3. Farenks Kanserleri

Farenks; nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere üç kısma ayrılır. Nazofarenks burnun gerisinde, yutağın en üst kısmında, kafa tabanında yer alan, önde burun boşluğuna, aşağıda boğaza, yanlarda östaki tüpü aracılığıyla orta kulağa açılım gösteren bir boşluktur. Orofarenks yumuşak damak alt yüzü hizasından hyoid kemiğe (veya vallekula tabanı) kadar uzanırken, hipofarenks ise yukarıda hiyoid kemikten aşağıda krikoid kıkırdağa kadar olan kısmıdır.

Nazofarenks kanserinin en önemli özelliklerinden biri, genellikle ileri yaşlarda görülmesine karşılık, hemen her yaşta özellikle çocukluk çağlarında da görülebilmelidir. Beslenme bozuklukları, tek yönlü beslenme, enfeksiyon ve tütsü, nitrozaminler ve polisiklik hidrokarbon ile temas, kronik burun enfeksiyonları ve nazofarenksin kötü havalanması gibi etmenler nazofarenks kanserine yol açar. Nazofarenks kanseri hasta biyopsilerinin %100'ünde Epstein-Barr virüs (EBV) genomu saptanmıştır (Sbih-Lammali ve ark. 1996).

Yassı hücreli ve az farklılaşmış yapıda olan orofarenks kanserinde, erkenden her iki tarafa metastaz yapan kitle oluşumu gözlenir. En önemli etiyolojik faktörü olan sigara, alkol kullanımıyla birlikte risk oranını daha da artırır. Ayrıca radyasyona maruz kalma, İPV, kötü ağız hijyeni, başta demir eksikliği olmak üzere kötü beslenme bozuklukları, immün sistem yetersizliklerinin de bu bölge kanserlerinin oluşmasında rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Ramqvist T. ve ark. 2010).

Hipofarenks kanserleri sık görülen baş boyun bölgesi kanserlerinden değildir. Boyun kısmındaki yemek borusu kanserleri ile birlikte tüm üst solunum ve sindirim yolu kanserlerinin % 10 kadarını oluşturur. Sık olarak görülmemekle birlikte, genellikle ileri evrede teşhis edildiğinden oldukça kötü bir prognoz gösterir. Diğer baş ve boyun kanserlerinde olduğu gibi, hipofarenks kanserleri ile sigara ve alkol kullanma alışkanlığı arasındaki ilişki belirgindir. Beslenme bozuklukları ve vitamin eksiklikleri, mideden yukarı doğru asit kaçması (gastroözofageal reflü) da önemli etiyolojik ajanlar arasındadır.

#### **2.3.4. Larenks Kanserleri**

Larenks, boyunda yer alan ve solunum yolları ile sindirim yolu arasında yerleşmiş, ses çıkartmayı sağlayan ve yenilen içilen gıdaların akciğere kaçmasını önleyen bir organdır. Geçtiğimiz 40 yılda bu hastalığın demografik ve epidemiyolojik özellikleri değişiklik göstermiştir. Hastaların büyük çoğunluğu 50 yaşın üzerindedir. Erkek/kadın sıklık oranı 2004 yılı itibari ile 15/1'den, 5/1'e kadar inmiştir. ABD'deki bu istatistiksel değişikliğin, kadınların toksik çalışma koşullarında erkeklerle eşit oranda yer almaları ve sosyal olarak daha kabul edilebilir hale gelen toplum içi sigara kullanımına katılmaları sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Jemal A ve ark. 2004).

Larenks kanserleri, gırtlakın gelişimsel özelliğinden dolayı, glottik, supraglottik ve subglottik olmak üzere 3 farklı bölgeden kaynaklanabilir. En sık gözlenen larenks kanserleri, glottik kanserlerdir. Larenks kanserlerinin ikinci sıklıkla gözlendiği bölge supraglottistir. En az görülenler subglottik başlangıçlı kanserlerdir ve vakaların % 10'undan azını oluşturur. Larenks kanseri gelişiminde tütün kullanımı en önemli risk faktörüdür. Pek çok çalışma, artan sigara kullanımı ile riskin arttığını göstermektedir. Avrupa kökenli çalışmalarda, filtreli sigara ve light tütün ürünlerinin, ağızlıklı sigara veya siyah tütün ürünü kullanımı ile karşılaştırıldığında, ilk iki kategoride yer alanların, bir şekilde larenks kanserlerinin gelişiminde koruyucu olduğu gösterilmiştir. İşyerlerindeki larenks kanseri ile ilişkili kimyasal karsinojenler arasında asbestoz, nikel bileşikleri ve bazı mineral yağlar yer almaktadır (Bertazzi ve ark. 1986). Larenks kanserlerinin büyük bir kısmı yassı hücreli karsinomlar olmak üzere, verrüköz karsinom, küçük tükürük bezi kökenli mukoepidermoid, adeno ve adenoid kistik karsinomlar, nöroendokrin tümörler ile sarkomlardan da kondrosarkomlardır.

### **2.3.5. Paranasal Sinüs ve Burun Kanserleri**

Paranasal sinüsler ve burun kanserleri, oldukça nadir olup, solunum ve sindirim yolları tümörlerinin % 3'ünü, tüm vücut kanserlerinin de % 1'ini oluşturur. Bu bölgenin kötü huylu tümörleri, özellikle beyaz ırkta 50-70 yaşlardaki erkeklerde daha sık olarak gözlenir. Erkek- kadın oranı yaklaşık olarak 2/1'dir. Burun boşluğu tümörleri bir kısmı invert papillom gibi iyi huylu, diğer bir kısmı da özellikle yassı epitel hücreli karsinom gibi kötü huyludur. Buna karşılık paranasal sinüs tümörlerinin çoğu, başta yassı epitel hücreli karsinom olmak üzere kötü huylu tümörlerdir.

## **2.4. Baş ve Boyun Kanserlerinde Risk Etmenleri**

### **2.4.1. Tütün ve Alkol Kullanımı**

Baş ve boyun kanserinin oluşmasında rol oynayan en önemli etmen, tütün ve alkol kullanımınıdır. Tütün üretimi ve tütün işleme aşamalarında kullanılan katkı maddeleriyle birlikte sigarada 4000'den fazla bileşik olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmalar, bu maddelerden en az 55'inin kanserojen etkisinin olduğunu göstermektedir (Koh ve ark. 2001). Özellikle sigara kullanımı sırasında ortaya çıkan katranın, dudak ve ağız boşluğu kanserlerinde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Sigara içme, baş ve boyun yassı hücreli karsinomlarının gelişmesini, kullanmayanlarla kıyaslandığında, erkeklerde 1.9 kat, kadınlarda 3 kat arttırmaktadır (Blot ve ark. 1988). Sigara ve pipo

kullanımı gibi tütün kullanım biçimlerinin baş ve boyun kanseri oluşumunda, akciğer kanseri oluşumundan daha önemli olduğu düşünülmektedir. Özellikle pipo kullanımı alt dudak kanseri ile ilişkilendirilmiştir (Clayman ve ark. 2000). Çalışmalar larenks kanseri gelişim riskinin sigara kullanımının bırakılması ile zaman içerisinde azaldığını göstermektedir (Andrew ve ark. 1995).

#### **2.4.2. Gastroözofageal Reflü**

Larenks ve farenks kanserlerinin gastroözofageal reflü ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Larenks ve farenks kanserli hastalarda yapılan ölçümler, olguların %36-50'sinde özofageal asid reflüsü olduğunu göstermektedir (El-Serag ve ark. 2001). Çok değişkenli analizde bu artışın sigara, alkol ve yaştan bağımsız olduğu bildirilmektedir.

#### **2.4.3. Virüsler**

Ağız boşluğu, nazofarenks ve larenks kanserlerinin gelişiminde virüslerin etkisinin olabileceğine dair bulgular bulunmaktadır. HPV, baş ve boyun bölgesindeki yassı hücreli karsinom dahil, pek çok lezyonda tespit edilmiştir. Özellikle HPV'nin alt türü olan HPV-16 enfeksiyonunun, yassı hücreli baş ve boyun kanserlerinde önemli bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (Jon Mork ve ark. 2001). HPV'nin yanı sıra, Epstein Barr Virüsü, İnsan Herpes Virüs-8'in de baş boyun kanserinin gelişiminde potansiyel rol oynadığı öne sürülmektedir (Gondivkar ve ark. 2011).

#### **2.4.4. Genetik Yatkınlık**

Sigara dumanında bulunan en önemli karsinojenlerden biri olan aril hidrokarbon hidroksilaz enzim düzeyinin larenks kanserli hastalarda kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Baş ve boyun kanseri gelişimi ile spesifik insan lökosit antijenleri arasında ilişki olduğu bildirilmektedir. Ayrıca baş ve boyun kanserli hastaların kontrol grubuna göre, klastrojenlerle indüklenen kromozom değişikliklerine daha duyarlı oldukları bildirilmektedir. Sitogenetik çalışmalarda elde edilen bulgulara göre, bazı kişilerde çevresel faktörlere duyarlılığın daha fazla olmasından dolayı, baş ve boyun kanserine yatkınlığın fazla olabileceği öne sürülmektedir.

#### **2.4.5. Meslek**

Mesleki nedenlerin yassı hücreli kanserler ve adenokarsinomların gelişiminde rolleri olduğu kabul edilmektedir. Nikel işlenmesi, ağaç işleri ve deri sanayi

çalışanlarında, paranazal sinüs adenokarsinomlarının sık görüldüğü bilinmektedir (Barton ve ark. 1980; Elçi ve ark. 2002). Pamuk tozlarına maruz kalmaları nedeniyle, tekstil çalışanlarında da nazofarenks kanserlerinin arttığı bildirilmiştir (Li W ve ark. 2006). Ayrıca ağız boşluğu ve farenks kanserlerinin görülme olasılığı kağıt, tekstil, mobilya ve metal endüstrisi çalışanlarında daha yüksektir (Riechelmann ve ark. 2002). Asbest maruziyetinin larenks kanseri başta olmak üzere, baş ve boyun kanserlerinin gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir (Ramroth H ve ark. 2011).

#### **2.4.6. Radyasyon**

Eskiden saat kadranı boyamalarında kullanılan thorastrast ile paranazal sinüs kanserleri arasında bir ilişki saptanmıştır. Bunun dışında yine baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi ve medikal amaçla radyoaktif iyot kullanımı sonrası, tiroid kanserlerinin sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Yine çocukluk çağı tümörleri nedeniyle radyoterapi uygulananlarda radyoterapi alanı içinde sarkom gelişebilmektedir. Ancak bu tümörler baş ve boyun bölgesi habis oluşumlarının küçük bir kısmını oluşturmaktadır (Clayman GL ve ark. 2000; Ron E 1998).

#### **2.4.7. Diyet**

Sigara içmeyen baş ve boyun kanserli hastalarda yapılan genişletilmiş bir havuz çalışması, sebze ve meyve tüketiminin baş ve boyun kanser riski ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir. Kırmızı et, baş boyun kanseri artışı ile ilişkilendirilirken, beyaz et tüketiminin artmasıyla, azalış saptanmıştır (Chuang SC ve ark. 2011). Ayrıca yağda kızarmış yiyeceklerin larenks kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir (Bosetti ve ark. 2002).

Diyetteki taze sebze ve meyvelerin veya karotenoidlerin fazlalığı ile baş ve boyun kanserleri arasında koruyucu ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.

### **2.5. Baş ve Boyun Kanserlerinde Evreleme**

Baş ve boyun kanserlerinin TNM sınıflandırılmasına göre evrelenmesi Tablo 2-1'de gösterilmektedir.

#### **Tablo 2-1: Baş ve Boyun Kanserlerinde Evreleme**

	NO	N1	N2a	N2b	N2c	N3
T1	Evre I	Evre III	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVb
T2	Evre II	Evre III	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVb
T3	Evre III	Evre III	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVb
T4	Evre IVa	Evre Iva	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVa	Evre IVb

Evre I'den Evre IVb'ye kadar olan tüm evrelerde, metastaz evresi Mx veya M0 olarak değerlendirilir. Tümör boyutundan veya lenf nodu metastazından bağımsız olarak, uzak metastaz varlığı, kanserin Evre IVc'de olduğunu gösterir.

Evre I'deki tümörler, küçük ve görüldükleri bölgeye yerleşik kanserler olup genellikle tedavi edilebilir niteliktedir. Evre II ve Evre III'deki tümörler ise, lenf nodlarına yayılmış durumdadır. Evre IV'deki tümörler, çoğunlukla metastatik özellik taşır ve tedavi edilemez olarak değerlendirilir.

## 2.6. Baş ve Boyun Kanserlerinde Genetik Değişiklikler

Kanser oluşumu genetik ve/veya epigenetik nedenlerle proto-onkogenlerin etkinleşmesi ve tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini kaybetmesi ile gerçekleşmektedir. Her iki grup gen, normal hücre genomunda mevcut olup hücrenin büyüme, çoğalma, farklılaşma ve iç dengesini kontrol eden proteinleri kodlar. Kötü huylu fenotipin başlaması ve sürdürülmesi için proto-onkogenlerin; mutasyonlar, yeniden düzenlenme ve çoğalmalar ile değişime uğrayarak işlev kazanmaları gereklidir.

### 2.6.1. Sitogenetik Değişiklikler

Araştırmacılar, 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 olduğunu bildirmişlerdir (Jin C ve ark. 2006; Patmore HS ve ark. 2007; Uchida K ve ark. 2006). Yassı hücreli kanser oluşumunun erken evresinde görülen 3p ve 9p21 kaybının başlatıcı olduğu düşünülmektedir (Schantz SP ve ark.

2000). Baş ve boyun kanserini de içeren birçok kanser çalışmasında siklin D1'i içeren 11q13 kromozom bölgesinde artış olduğu gösterilmiştir (Schuuring E ve ark. 1995).

### 2.6.2. Tümör Baskılayıcı Genler

Hücre çoğalmasını kontrol eden ya da denetleyen tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsünü, apoptozu, hücre adhezyonunu ve DNA tamirini düzenler. Bu genlerde meydana gelen hasar sonucu, kontrolsüz büyüme başlar ve kanser ortaya çıkar. Baş ve boyun kanserinde yer alan başlıca tümör baskılayıcı genler: (Gleich L ve ark. 2002)

- p53 geni
- Rb geni
- p16/p21/p27
- FHIT geni
- APC genidir.

### 2.6.3. Onkogenler

Hücre çoğalmasını ve büyümesini etkinleştiren genlere proto-onkogen denir. Bir proto-onkogen, mutasyon ile devamlı etkinlik kazanarak onkogene dönüşür. Kanserlerde proto-onkogenler nokta mutasyonu, kromozomal yeniden düzenlemeler ve gen çoğalması sonucu etkinleşir. Yazılım faktörleri, büyüme etmenleri, büyüme etmeni reseptörleri, apoptoz düzenleyicileri olarak işlev gören onkogenler, aynı zamanda sinyal ileti yolağı üyelerini de kodlar. Sinyal ileti yolağı üyeleri reseptör olmayan protein kinazlar ve Guanozin Trifosfat bağlayan proteinler (G proteinler) olmak üzere ikiye ayrılır. Baş ve boyun kanseri ile ilişkili olduğu belirlenen onkogenlerden bir kısmı:

- Siklin D1
- Ras
- EGFR

### 2.7. G Proteinleri

Hücrelerin tümü sinyal ileti yolaklarına sahiptir ve bu yolaklar aracılığıyla; hücre dışı sinyaller, hücre içi kinazlar aracılığıyla çekirdeğe kadar iletilirler. Bu temel işlem hücrelerin birbirleri ve çevre ile iletişim kurmasını sağlar. Zargeçen sinyal yolaklarının tümü temel olarak, reseptör ve efektör olmak üzere iki bileşenden oluşur.

Reseptör hücre dışı uyaranları tanıırken, efektör, ilgili reseptör denetiminde hücre içi sinyali oluşturur. Hücre dışı sinyallerin, hücre içine girişi genel olarak hidrofobik moleküllerin hücre zarından difüzyonu, iyon kanalları, G protein kenetli reseptörler yada enzim etkinliğine sahip reseptörler aracılığı ile olmak üzere dört farklı yoldan gerçekleşir. Hücre zarının sitoplazmik yüzünde bulunan heterotrimerik G proteinleri (Guanin Nükleotit Bağlayan Proteinler), küçük monomerik GTP bağlayan proteinleri de içine alan geniş GTPaz üst ailesinin üyesidir.  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  altbirimlerinden oluşan G proteinleri binden fazla, hücre yüzey reseptörü ile kenetlenerek, enzim ve iyon kanalı gibi pekçok efektör üzerinden sinyal iletimine aracılık eder. Bütün ökaryot organizmalarda benzer yapıda G proteinleri bulunur. Hormonlar, nöroaktarıcılar, büyüme faktörleri, etkilerini G protein reseptörleri aracılığı ile gösterir. Hormon ve nörotransmitterler plazma zarındaki reseptörler aracılığıyla hücrelerin plazma zarı içerisinde bulunan ve düzenleyici rol oynayan G proteinlerini etkinleştirir. Her bir G proteini sırasıyla bir veya daha fazla adenilat siklaz, iyon kanalları ve fosfolipazlar gibi zara bağlı efektör molekülleri kontrol eder (Gilman AG 1987).

Heterotrimerik G proteinleri aracılığıyla, duysal algılama, nöronal ve hormonal etkinlik, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi çeşitli işlevler düzenlenir (Wettschureck N ve ark. 2005). G proteinlerinin  $\alpha$  alt birimi, GTPaz etkinliğine sahip olup, monomerik GTPazlar olarak adlandırılır. G proteinleri sıklıkla moleküler zaman anahtarına benzetilir, yani GTP bağlı durumu etkin, GDP bağlı durumu etkin değildir. GTP bağlı  $\alpha$  alt birimi etkinleştğinde, hedef enzimleri uyarır ve bir efektör gibi hareket eder. Her ligand bağlı reseptör, birkaç G protein molekülünü etkinleştirebilir ve her G proteini de efektörün birkaç molekülünü etkinleştirerek sinyalin dallanarak iletilmesini sağlar.

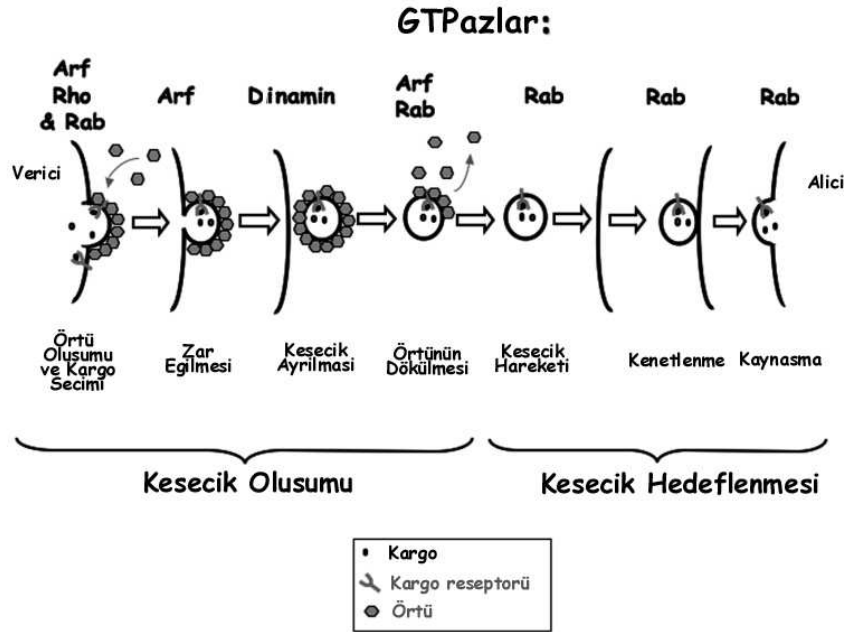
### 2.7.1. GTPazların İşlevi

G proteinin heterotrimerik şeklinin bir onkogen gibi görev yapabildiği ve tümörün gelişmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. G proteinlerinin en bilindik üyesi olan Ras proteini, G proteininin  $\alpha$  alt biriminin benzeşiği olup, beta ve gama alt üniteleri ile beraber işlev görür ve hücre çoğalmasıyla ilişkili, hücre içi kinazların etkinleşmesini sağlar. 12, 13 ve 61 nolu aminoasitlerinde meydana gelen değişiklik sonucunda mutant protein GTPaz etkinliğini kaybeder ve hücre tüm hücre dışı sinyalleri çoğalma sinyali olarak alır ve iletir. Bu durumda hücrenin kontrolsüz bir şekilde sürekli



büyüme ve bölünmeye devam etmesi, kanserleşmeye neden olur (Lefkowitz RJ ve ark. 1984).

Küçük GTPaz'lar hücre biyolojisinin her alanında son derece kritik roller üstlenerek, hücrelerin bölünmesini, farklılaşmasını, hücre içi protein taşınması ve yerleşmesini, hücre iskeletinin organizasyonunu, büyüme faktörü sinyal iletimini ve gen ifadesini düzenler (Telkoparan P ve ark. 2011). GTPazlar etkin durumda kesecik şekillenmesi, örtü oluşumu, kargo sınıflanması, zar eğilmesi, kesecik ayrılması ve kesecik örtüsünün dökülmesi gibi hücreler arası etkileşimi düzenler (Şekil 2-1). Ras onkoprotein küçük GTPaz süper ailesinin, 170'in üzerinde üyesi bulunur ve Ras, Rho, Rab, Ran ve Arf olmak üzere 5 alt aileye ayrılır (Colicelli J 2004). Arf ve Rho ailelerinin üyeleri, kargo sınıflanması için gereken özgün örtü ve örtü adaptörlerinin oluşumunu düzenler. Rab proteinleri de keseciklerin hedef zar ile ilk kenetlenmesi ve bağlanmasının düzenlenmesinden sorumludur. Taşıyıcı keseciklerin doğru hedef zarını tanımları ve o zar ile kaynaşmaları için GTP hidrolizi gerekir.

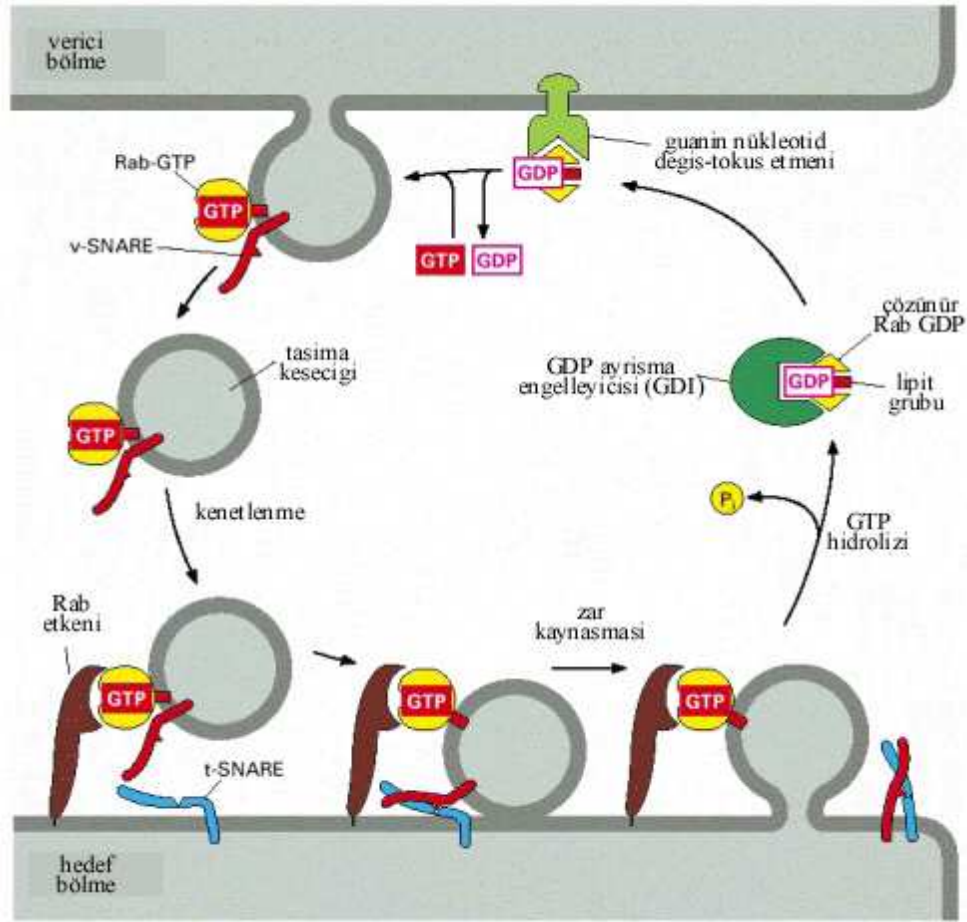


**Şekil 2-1: Monomerik GTPazların özgün kesecikli taşınmasının düzenlenmesi.**

## 2.8. Rab proteinleri

Rab proteinleri ilk olarak sıçan beyrinde, Ras'la ilgili proteinler olarak tanımlanmıştır. (Touchnot N. ve ark 1987).

Rab proteinleri, Ras GTPazlar süper ailesinin en geniş koludur. Ökaryot hücrelerde, salgısal ve endositozla ilgili yollarda işlev gösteren organel ve keseciklerin sitoplazmik yüzeyinde bulunurlar. Rab proteinlerinin, taşınan keseciklerin hedeflenmesi ve uygun alıcı zar ile kaynaşmasında temel rol oynadığı bilinmektedir (Martinez O ve ark. 1997). Her organelin sitoplazmaya bakan yüzeyinde en az bir Rab proteini vardır. Tıpkı SNARE'ler gibi, her Rab proteini de hücre zarında özgün bir dağılıma sahiptir (Şekil 2-2)



**Şekil 2-2: Taşıma keseciklerinin kenetlenmesinde Rab Proteinlerinin Görevi.**

Diğer GTPazlar gibi, Rab döngüsü de GTP-bağlı (etkin) form ile, GDP-bağlı (etkin olmayan) form arasında gider gelir. Rab proteinlerinin aminoasit dizileri, en çok C-ucunda değişim gösterir. C-ucu çiftlerli olarak jeraniljeranillenenek, şekilsel değişikliğe uğrar, bu da GTP-bağlanma ilginliğini değiştirir. Jeraniljeranillenen Rab proteini, zarın sitoplazmaya bakan yüzeyine tutunur. Sitoplazma içerisindeki Rab proteinleri, zara geliş güzel bağlanmayı önleyen GDI ile etkileşerek, GDP-bağlı biçimini korur. GTP/GDP değiş tokuşu ve GTPaz etkinliğini GEF (Guanin Exchange

Factors) proteinleri sağlar. GEF, GDP bağlı formun ayrılmasını ve GTP-bağlı etkin formun oluşmasını sağlar. Nükleotid değiş tokuşu, Rab proteinini etkinleştirir ve Rab GDI tarafından zardan taşınmasına karşı, onu dirençli kılar. Taşınan kesecik, verici bölmeden tomurcuklanarak ayrılır. Hedef bölmeye taşınan keseciğin bağlanmasına, taşıma keseciğinin üzerindeki Rab-GTP ve hedef bölmedeki bir Rab etkeni aracılık eder. GTP hidrolizi GAP ( Guanozin Activator Protein) aracılığı ile gerçekleşir. Kesecik içeriğinin hedef bölme içerisine serbest bırakılmasının ardından, GDI da, Rab-GDP'nin hedef bölmeden serbest kalmasını sağlar ve döngü yeniden başlar (Novick ve ark. 1997).

Çeşitli hücrelerdeki Rab proteinlerinin hücrelerarası sinyal iletilisinde önemini anlamak, kanser biyolojisinde yeni moleküler yaklaşımlar bulmak için önemlidir (Subramani D ve ark. 2010). Küçük GTPazlar ailesinin bir alt grubu olan Rab proteinleri, insanda bulunan 70'in üzerinde üyesi ile monomerik GTPazların en büyük grubunu oluşturur (Colicelli J 2004). Rab11 alt ailesinin üyeleri Rab11a, Rab11b ve Rab 25'tir.

### 2.8.1. Rab 25 Geni

İlk Rab geni (Ypt1), 1983 yılında, D. Gallwitz tarafından aktin ve tübülün genleri arasında açık okuma çerçevesi olarak *Saccharomyces Cerevisiae*' da bulunmuştur. Dört yıl sonra ilk kez A. Salmien ve P.Novick, Ras benzeri bir GTPase'ın (Sec4) doğrudan kesecik taşınmasında görev aldığını göstermiştir. Aynı yıl A.Tavitian ve arkadaşları Sec4/Ypt'nin ilk benzeşimini klonlamış ve bunu Rab olarak (Ras-Like in Rat Brain) adlandırmıştır (Martinez O ve ark. 1997).

Rab11a proteini ile %63 benzeşim gösteren Rab25, diğer aile üyelerinin aksine, sadece epitel hücrelerde ifade edilir. CATX-8 veya Rab11c olarak da bilinen Rab25 geni, tavşan pankreatik hücrelerinden izole edilmiştir. Ras üyelerinin GTP bağlanma bölgelerinin bilinen aminoasit dizisi WDTAGQE iken, Rab 25 geninde Q(Glutamin), L(Leucine) ile yer değiştirmiştir (Goldenring JR ve ark. 1993). Genellikle küçük GTPazların onkogenik mutant modelinde işlev gören bu model, tıpkı H-RAS'ta oluşan homolog Q61L mutasyonu gibi, GTP-bağlı aktif formun baskın olması ve GTPaz etkinliğinin artmasına neden olur.

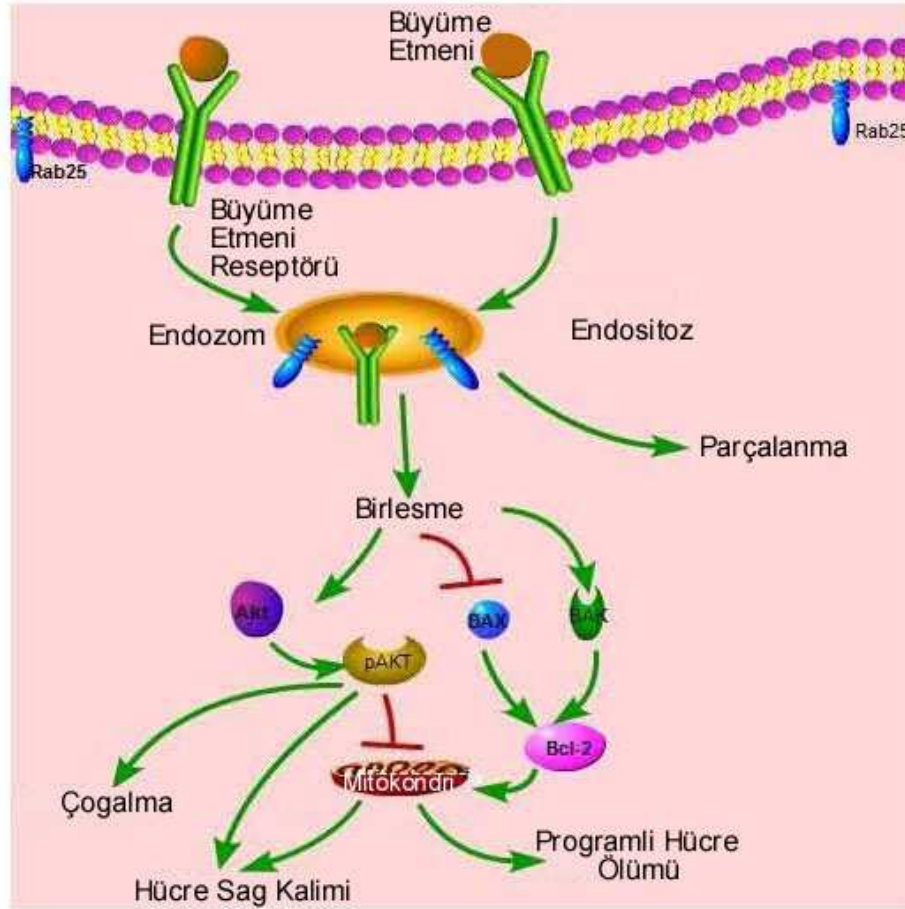
9 kb uzunluğunda ve 5 eksondan oluşan Rab25 geni, kromozomun 1q22 bölgesinde yerleşik bulunmuştur (Cheng JM ve ark 2004). 28kDa ağırlığındadır. Promotor bölgesinde TATA dizisi bulunmaz, 5' bölgesinin üst kısmı GC açısından zengin alanlar içerir. (Barthur SG ve ark. 2000).

### **2.8.1.1. Rab25 ve Kanser**

Kesecik taşımacılığında görev alan tüm Rab proteinlerinin kanser gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle Rab25'in kanser gelişimindeki rolü daha ilgi çekicidir. Rab25 ile etkileşim gösteren protein sınıflarından biri integrinlerdir. Glikoprotein ailesi üyesi olan integrinler, iki heterodimerik almaçtan oluşur ve hücre - ECM (hücre dışı matris) arasındaki iletişimi sağlayarak, hücre adezyonu, hücre göçü gibi, birçok biyolojik işlemi kontrol ederler (Alahari SK ve ark. 2002; Rathinam R ve ark. 2010). Kollajen, laminin, vitronektin ve fibronektin gibi birkaç ECM proteini integrinler için ligand olabilir.  $\alpha5\beta1$  gibi integrinler, tek bir ECM proteini ile etkileşim halindedir. Integrinlerin endositoz ve ekzositoz döngüleri, hücre adezyonu, göçü ve hücre kutuplaşmasının temelindeki anahtar düzenleyicidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bazı Rab ailesi üyelerinin, integrinlerin hücre zarının içine alınması ve geri dönüşümünde düzenleyici işlevi olduğu gösterilmiştir. Rab25, üç boyutlu mikro çevrede hücrenin yayılımı ve göçünü arttırmada  $\alpha5\beta1$  ile ilişkili bulunmuştur (Chia WJ ve ark. 2009). Rab 25, over kanserinde saldırganlıkla sonuçlanan kesecik hareketinde,  $\alpha5\beta1$ 'i yalancı ayaklarla zara ilerlemesini teşvik ederek, hücre yayılmasını kolaylaştırır. Rab25 doğrudan veya RCP (Rab Coupling Protein) aracılığıyla integrini ve Epidermal Büyüme Etmeni Reseptörünü (EGFR) bir arada tutar. Rab25 ve  $\alpha5\beta1$  integrin ilişkisi, integrinleri plazma zarına dağıtan keseciklerin yerleşmesini artırır (Caswell PT ve ark. 2007).

Rab25 en çok akciğer, gastrointestinal mukoza ve böbrekte ifade edilmekle birlikte, tüm epitel kökenli hücrelerde ifade edilir (Goldenring JR ve ark. 1993). Rab25'in over ve meme kanserinde apoptozu azaltarak, hücre çoğlması ve kanser yayılımını arttırdığı gösterilmiştir. Over kanserinde Rab25'in, hücre sağ kalımının düzenlenmesine aracılık eden Bcl-2, Bax, Bak ve fosfoinositid-3-kinaz anti apoptotik moleküllerinin seviyelerini düşürürken, Akt fosforillenmesini artırır ve bu olaylar, fosfoinositid-3-kinaz yolağını etkinleştirir (Wei MC ve ark. 2001). Rab25 ifadesinin azalması, apoptotik sinyali Bak ve Bax protein sinyali üzerinden geri çevirir. Hücre sağ

kalımı için, Bcl-2 ve fosfoinositid-3-kinaz yolu, Rab25 aracılı sinyal yolu tarafından artırılır (Cheng KW ve ark. 2005).



**Şekil 2-3: Rab25'in kanserdeki rolü.**

Baş ve boyun kanserli hastalarda Rab25 ifadesi incelenmemiştir. Bu çalışmada amaçlanan, baş ve boyun kanserli hastaların Rab25 ifadesi değişikliğini tespit etmek ve bunun baş ve boyun kanseri ile ilişkisi olup olmadığını saptamaktır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. GEREÇ

##### 3.1.1. Materyal

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalından baş boyun kanseri teşhisi konulmuş 53 hastadan tümör ve kontrol olarak, tümör olmayan doku alınmıştır. Doku toplama işlemi, 07.06.2010 tarihinden 12.10.2011 tarihine kadar sürmüştür. Doku alımından sonraki tüm işlem basamakları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Alınan dokulardan RNA elde edilerek, cDNA'ya çevrilmiş ve bir sonraki aşamaya kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

##### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Light-cycler gerçek zamanlı PZR cihazı 480 II (Roche, ALMANYA)

-20°C Derin Dondurucu (İndesit, TÜRKİYE)

-80°C Derin Dondurucu (Sanyo, JAPONYA)

Otoklav (Hirayama, JAPONYA)

Distile Su Cihazı (Nüve, TÜRKİYE)

Etüv (Hybaid, İNGİLTERE)

Soğutmalı Mikrosantrifüj (Hettich, ALMANYA)

Applied Bio Systems 9700 Termal Döngü Cihazı (PCR) (ABI, SİNGAPUR)

Vorteks (Velp Scientifica, İTALYA)

Otomatik pipetler (Eppendorf, ALMANYA)

Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific, AMERİKA)

##### 3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

###### 3.1.3.1. RNA Eldesinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

PureLink mRNA Mini Kit (Ambion, USA)

### 3.1.3.2. cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

---

5 X Buffer:	250mM Tris-HCl (pH 8,3)
	250mM KCl
	20mM MgCl <sub>2</sub>
	50mM DTT

---

### 3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR 'de Kullanılan Primer Dizisi

Rab25 ileri primer: GCTGCTGTCAAGGCTCAGAT

Rab25 geri primer : CCCACTGCACCACGATAGTA

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. RNA Eldesi

Rab25 geninin tümör ve normal dokudaki ifadesinin gerçek zamanlı PZR yöntemi ile kıyaslanabilmesi için, 53 tümörlü ve tümör dokusu yakınındaki normal dokudan sırasıyla, total RNA elde edilerek, cDNA sentezi yapıldı. RNA eldesi için, dokular parçalama tamponu ve  $\beta$ -merkaptoetanol karışımı, buz üzerinde steril bistüri ile parçalandı. Parçalanan dokulardan PureLink<sup>TM</sup> RNA Mini Kit ile RNA elde edildi. Yöntemin akış şeması Tablo 3-1'de gösterilmektedir.

**Tablo 3-1: Dokudan RNA eldesi**

---

30-50 mg doku + 500µl parçalama tamponu + 5µl β-merkaptotanol ile parçalanır.

↓

Homojen hale getirilir.

↓

2600g'de 5 dk santrifüjlenir.

↓

Yeni tüpe alınan süpernatant üzerine %70'lik soğuk etanol eklenir.

↓

12000g'de 15sn santrifüjlenir.

↓

Alta kalan kısım atıldıktan sonra kalan kısma 700 µl yıkama tamponu 1 eklenir.

↓

12000g'de 15sn santrifüjlenir.

↓

Yeni toplama tüpüne alınan örneğe 500 µl yıkama tamponu 2 eklenir.

↓

12000g'de 15sn santrifüjlenir, filtreli tüp aynı tüpe yerleştirilir.

↓

Son iki basamak tekrarlanır.

↓

Filtre üzerine 100µl RNAzsız su dH<sub>2</sub>O eklenir.

↓

1dk oda ısısında bekledikten sonra 12000g'de 2dk santrifüjlenir.

↓

-80°C'de saklanır.

---



### 3.2.2. cDNA Eldesi

ND-1000 nanodrop spektrofotometrede ölçülen RNA miktarı ve saflığına uygun olarak cDNA derişimleri ayarlandı ve cDNA sentezi ‘RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Fermentas’ kitiyle gerçekleştirildi. Tepkime karışımı ve koşulları tablodaki gibidir.

**Tablo 3-2: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları**

Random Hexamer	1 µl
RNA	11 µl’de 300 ng içerir
DEPC	12 µl’ye tamamlanır
Elde Edilen 12µl’lik karışım 80°C’de 3 dk inkübe edilir	
5xRT buffer	4 µl
10mM dNTP	2 µl
RNAse Inhibitor	1 µl
Reverse Transkriptaz	1 µl
Elde edilen karışım, inkübasyon ardından 2 dk buzda bekletilen örneklere 8’er µl olarak dağıtıldı	
37°C’de 90 dk inkübasyonun ardından, 94 °C’de 2 dk bekletildi ve örnekler -80’de saklandı	

### 3.2.3. Rab25 Gen İfade Analizi

Baş ve boyun kanserli hastaların tümör ve normal dokularında Rab25 gen ifade analizi için gerçek zamanlı PZR (Real Time PCR) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, floresan boyalar kullanılmasıyla gerçek zamanlı olarak DNA’nın belirlenmesi ve miktarının gösterilmesi tekniğidir. Floresan sinyali PCR ürün miktarıyla doğru orantılı olarak artmaktadır. Sonuçlar sentez sırasında elde edilebilmektedir. Çalışmamızda Rab25 geni ve referans gen G6PD için UPL (Universal Probe Library) hidroliz probu

kullanılmıştır. Herbir prob, farklı ışımaya neden olacak dalga boyu aralığına sahip, farklı floresan boyalar ile işaretlenmiştir. Bu amaçla Rab 25 geni probu, dalga boyu 465-510 nm aralığında, Fam-Non işaretli, G6PD referans geni 533-580 nm aralığında Fam-Sybr GreenI ile işaretlenmiştir. Çalışma Light Cyclers 480II cihazında gerçekleştirilmiştir. Tepkime protokolü Tablo 3-3'teki gibidir.

**Tablo 3-3: RT-PZR Protokolü**

Enzim Karışımı	10
Rab25 F Primer	0,5
Rab25 R Primer	0,5
UPL Prob (Rab25)	0,4
Referans Primer (G6PD)	0,4
Referans Prob	0,4
dH <sub>2</sub> O	5,8

Tepkime toplam 20µl'lik hacimde gerçekleştirildi. 18µl karışım ve 2µl cDNA eklenen tepkime çözeltisi 96'lık kuyuların içine konularak Light Cyclers 480II cihazına yerleştirildi. Tepkime koşulları **Tablo 3-4'te** gösterilmiştir.

**Tablo 3-4: Gerçek zamanlı PZR Tepkime Koşulları**

<b>İşlem</b>	<b>Döngü Sayısı</b>	<b>Sıcaklık</b>	<b>Süre</b>
Başlangıç	1	95°C	10dk
Denatürasyon		95°C	20sn
Çoğalma	45	60°C	15sn
Uzama		72°C	20sn
Soğuma	1	40°C	1dk

### **3.3. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi**

Elde edilen tüm sonuçlar ve karşılaştırma yapılacak tüm parametreler, lisanslı SPSS PASW Statistics 18.0 programı ile değerlendirildi ve hesaplamaları yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızda, Rab25 geninin ifade analizini araştırmak amacıyla, 2010-2011 yıllarında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalına başvuran baş-boyun kanseri tanısı konulmuş ve ameliyata alınan 53 hastanın tümör ve tümöre komşu olan normal dokuları kullanıldı.

### 4.1. Hastalara Ait Klinik Parametreler

Çalışılan hastalara ait deneysel sonuçlar patoloji evreleri, histolojik tip ve gradları, yaş ve cinsiyetleri ile birlikte değerlendirildi. Hastalara ait klinik parametreler **Tablo 4-1** gösterilmektedir.

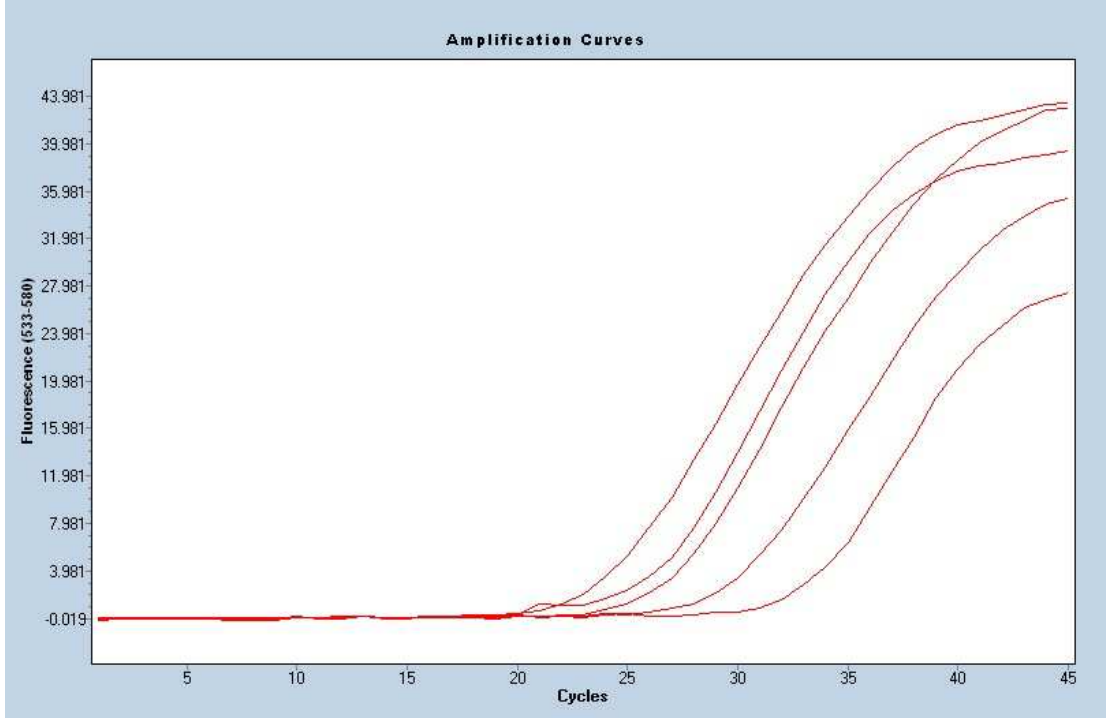
**Tablo 4-1: Hastalara Ait Klinik Parametreler**

TÜMÖR YERİ	HASTA SAYISI	%
LARENKS	37	69,8
AĞIZ BOŞLUĞU	9	16,9
PARANAZAL SİNÜS	2	3,7
PAROTİS	4	7,5
NAZOFARENKS	1	1,8
<b>EVRE</b>		
3	14	26,4
4A	39	73,5
<b>HİSTOLOJİK GRAD</b>		
2	20	37,7
3	19	35,8
4	14	26,4

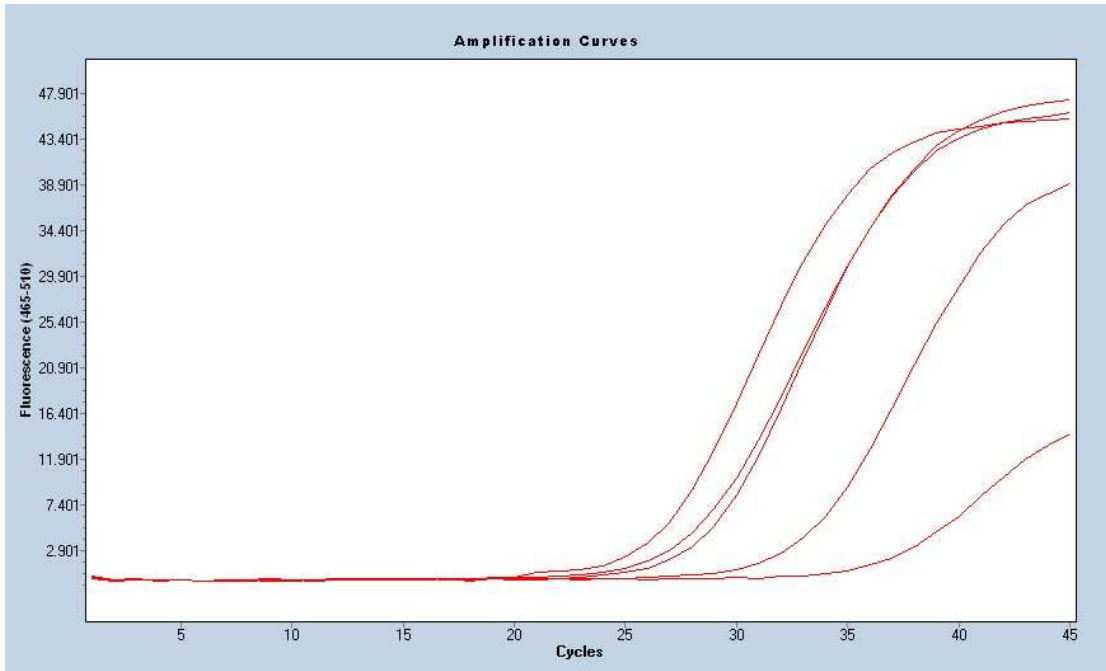
<b>HİSTOLOJİK TİP</b>		
SCC	46	86,7
MUKOEPİDERMOİD KARSİNOM	3	5,6
LENFOEPTELYA BENZERİ KARSİNOM	2	3,7
VERÜKÖZ KARSİNOM	1	1,8
BAZAL HÜCRELİ ADENOKARSİNOM	1	1,8
<b>YAŞ</b>		
50>	8	15
50<	45	84,9
<b>CİNSİYET</b>		
KADIN	5	9,4
ERKEK	48	90,5

#### **4.2. Rab25 Geni İfade Değerleri**

53 normal ve tümör doku olmak üzere, toplam 106 dokudan elde edilen cDNA'lar, Light Cycler 480II cihazında çalışıldı. Her bir örnek için, Rab25 ve G6PDH ifade değerleri oranlanarak, sayısal değerler, t testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. 5 hastaya ait referans gen G6PDH ve Rab25 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: Rab 25 Genine ait Gerçek Zamanlı PZR Görüntüsü**

Real Time PCR görüntüleri sonucunda aldığımız normal ve tümör örneklerinin Rab25 ve G6PDH geni Ct değerlerinin birbirine oranları hesaplanmıştır. Hastaların tümör ve normal dokularındaki Rab25 ifade oranları **Tablo 4-2'de** gösterilmiştir. 53

hastanın, 9'unda değerlendirmeye uygun eğriler elde edilemediği için bu hastalar verilerden çıkarılmıştır ve 44'ü değerlendirmeye alınmıştır. Normal örneklerin Rab25/G6PDH değerleri ortalamasının bir standart sapma fazlası ve eksiğindeki aralık, her bir tümör örneği açısından incelenmiştir. Buna göre, bu aralık içerisinde yer alan tümör örnekleri ifadesi değişmemiş olarak adlandırılmıştır. Ct değeri arttıkça, kopya sayısı azaldığından, bu aralığın üstünde yer alan Rab25 ifadesi, azalmış, altında kalanlar ise artmış olarak kabul edilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 44 hastanın tümör örneklerinde Rab25 ifadesinin 34'ü değişmemiş, 9'u azalmış ve 1'inin ise artmış olduğu gözlenmiştir. İfade düzeyleri istatistiksel olarak kıyaslandığında, artmış bir kez gözlendiği için verilerden çıkarılmıştır. 43 hastada tümör ve normal örnekler arasında bir değişim gözlenmemiştir (p=0.00)

**Tablo 4-2: Hasta Normal ve Tümör Dokularındaki Rab25 İfade Değerlerinin Oranı**

Hasta No	Rab25/G6PDH Normal	Rab25/G6PDH Tümör
1	1,04	1,19
2	1,07	1,17
3	0,00	1,11
4	0,00	1,14
5	1,04	1,22
6	0,00	1,11
7	1,18	1,02
8	0,99	1,03
9	0,00	0,00
10	1,21	1,27
11	0,96	1,12
12	0,99	1,18
13	1,05	1,06
14	0,98	1,00
15	0,97	1,11
16	1,19	1,20
17	1,11	1,08
18	1,02	1,26
19	1,03	1,28
20	1,26	1,06
21	1,07	1,21
22	1,02	1,07
23	1,02	1,24
24	1,01	0,00
25	1,04	0,00
26	1,14	1,05
27	0,00	1,08
28	1,38	1,07

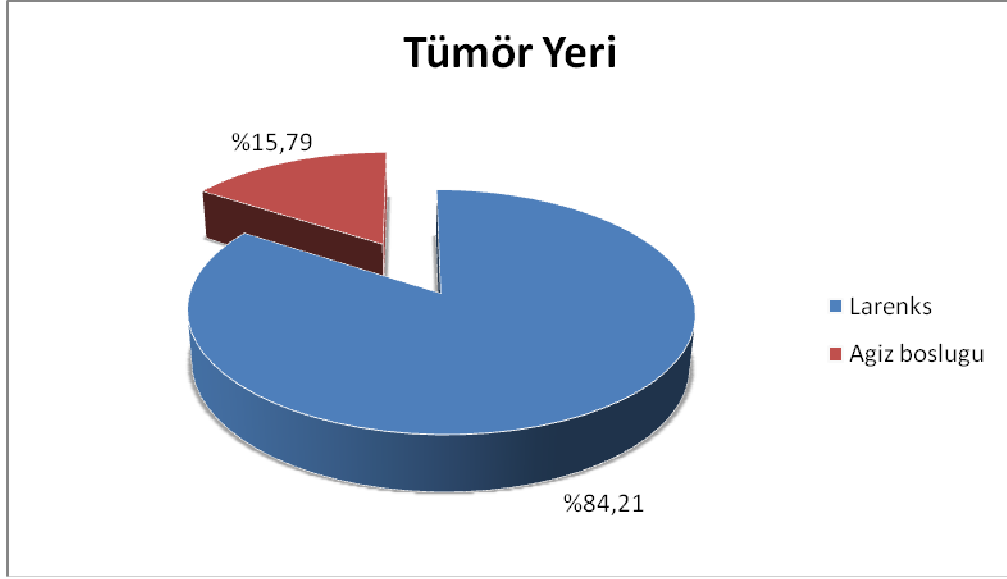
29	1,26	1,19
30	0,00	1,01
31	1,04	1,21
32	1,01	1,10
33	1,03	1,04
34	1,01	1,04
35	0,99	1,02
36	1,06	1,07
37	1,09	1,24
38	1,09	0,94
39	1,06	1,16
40	1,00	1,63
41	1,36	1,22
42	1,34	1,07
43	1,09	1,17
44	1,06	1,37
45	1,39	1,44
46	1,36	1,08
47	1,06	1,18
48	1,06	1,07
49	1,17	1,17
50	1,08	1,30
51	1,05	0,00
52	1,09	1,07
53	1,27	1,16

#### 4.3. Rab25 Geninin İfade Değerlerinin Histopatolojik Bulgularla İlişkisi

Değerlendirilmeye alınan 43 hastanın histopatolojik bulguları, yaş ve cinsiyetleri ile Rab25 ifade seviyesindeki değişim arasındaki ilişki incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler, ki-kare ve Fisher Exact test kullanılarak yapılmıştır.

43 hastanın 33'ünün tümör oluşum yeri larenks, 6'sı ağız boşluğu, 2'si parotis, 2'si paranasal sinüs ve 1'i nazofarenksten meydana gelmektedir. Hastaların tümör oluşum yerlerine göre dağılımlarının Şekil 4-3'te gösterilmektedir. Sayı yetersizliği nedeniyle, parotis, paranasal sinüs ve nazofarenks istatistiğe dahil edilmemiştir.





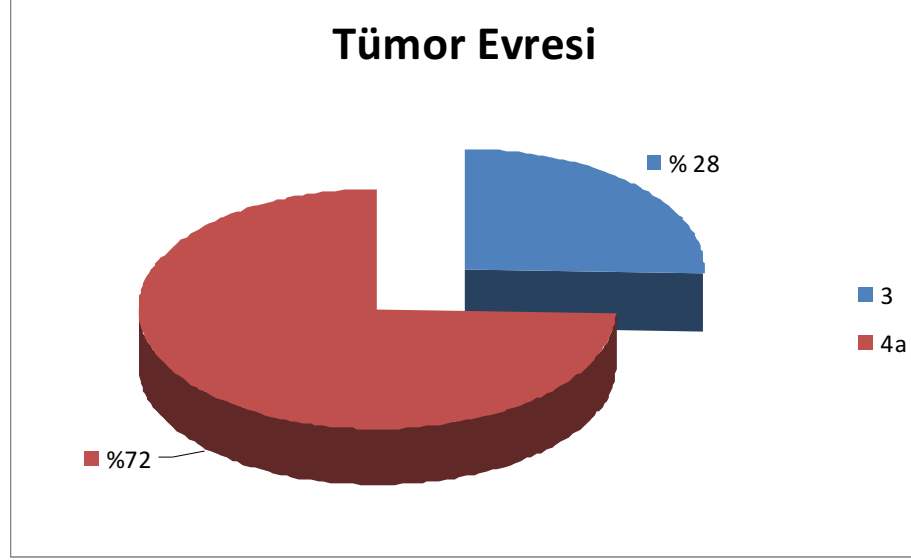
**Şekil 4-3: Hastaların tümör yerine göre dağılımının yüzde olarak ifadesi**

Tablo 4-3'te görüldüğü gibi, tümör oluşum yeri larenks olan hastaların, 26'sında Rab25 ifadesi değişmezken, 6'sında ifade azalmıştır. Ağiz boşluğunda meydana gelen tümörlerin 4'ünde Rab25 ifadesi değişmezken, 2'sinde azalmıştır. Tümör oluşum yeri ile Rab25 ifadesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,372$ ).

**Tablo 4-3: Hastaların tümör yerine göre dağılımı**

	Tümör Yeri		Toplam	
	Larenks	Ağiz boşluğu		
Rab25	Azalmış	6	8	
	Değişmemiş	26	30	
	%	84,20	15,80	100
Toplam		32	6	38

Değerlendirmeye alındıan 43 hastanın patolojik evre ile ilişkisi incelendiğinde, 31'inin Evre 4a'ya, 12'sinin ise Evre 3'e ait olduğu görülmüştür. Hastaların patolojik evrelerine göre dağılımları Şekil4-4'te gösterilmiştir.



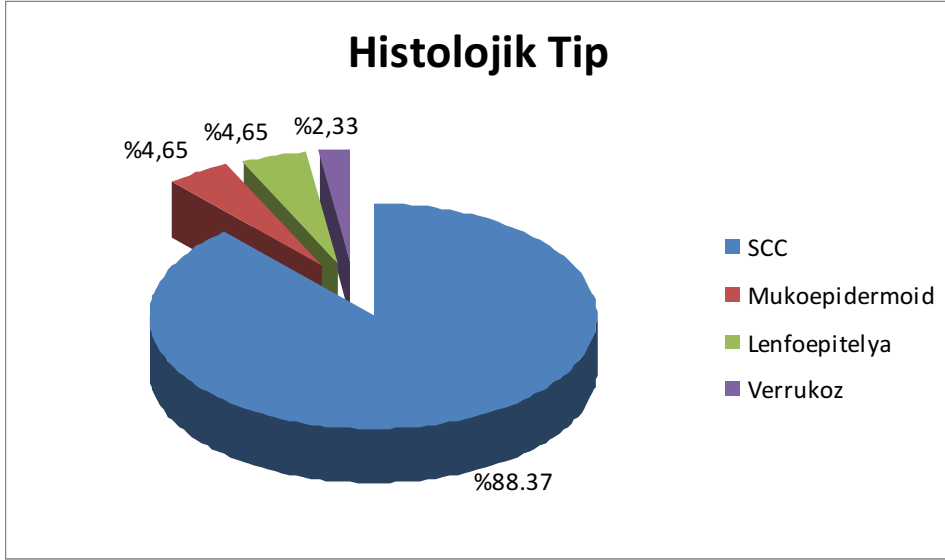
**Şekil 4-4: Hastaların patolojik evrelerine göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi**

Tablo 4-4'te görüldüğü gibi, Evre 3 hastaların 1'inde Rab25 ifadesi azalmışken, 11'inde değişim gözlenmemiştir. Evre 4a hastaların 8'inde azalma gözlenirken, 23'ünde değişim gözlenmemiştir. İstatiksel açıdan, Rab25 ile evre değerlendirildiğinde, aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ( $p=0,204$ ).

**Tablo 4-4: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile patolojik evre arasındaki ilişki**

	Tümör Evresi		Toplam	
	3	4a		
Ekspresyon	Azalmis	1	8	9
	Değişmemis	11	23	34
	%	28	72	100
	Toplam	12	31	43

Histolojik tiplerine göre değerlendirilen hastaların , 38'i yassı hücreli karsinom, 2'si mukoepidermoid karsinom, 2'si lenfoepitelya benzeri karsinom ve 1'inin verrüköz karsinom tiplerine ait olduğu gözlenmiştir. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımları Şekil 4-5'te gözlenmiştir.



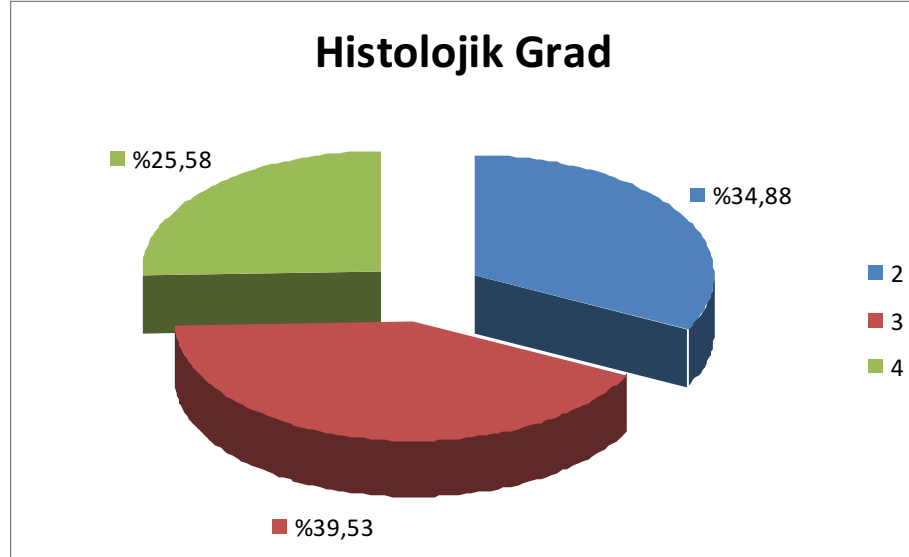
**Şekil 4-5: Hastaların histolojik tipe göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi**

Tablo 4-5'te gösterildiği gibi, skuamöz hücreli karsinom olan 38 hastanın 8'inde Rab 25 ifadesi azalmışken, 30'unda değişmemiştir. LEnfoepitelyal tipe sahip hastaların 1'inde Rab25 ifadesi azalmışken,1'inde değişim gözlenmemiştir. Mukoepidermoid tip ve verrüköz karsinom olan hastalarda değişim gözlenmemiştir. Histolojik tip ile Rab25 ifade seviyesi arasında ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. (p=0,782).

**Tablo 4-5: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile histolojik tip arasındaki ilişki**

	Histolojik Tip				Toplam
	SCC	Mukoepidermoid	Lenfoepitelya	Verrukoz	
Rab25 Azalmis	8	0	1	0	9
Rab25 Değişmiş	30	2	1	1	34
%	88,37	4,65	4,65	2,32	100
Toplam	38	2	2	1	43

Histolojik grada göre değerlendirilen hastaların, 15'i grad 2, 17'si grad 3, 11'i ise grad 4'tür. Hastaların histolojik grada göre dağılımları Şekil 4-6'da gösterilmiştir.



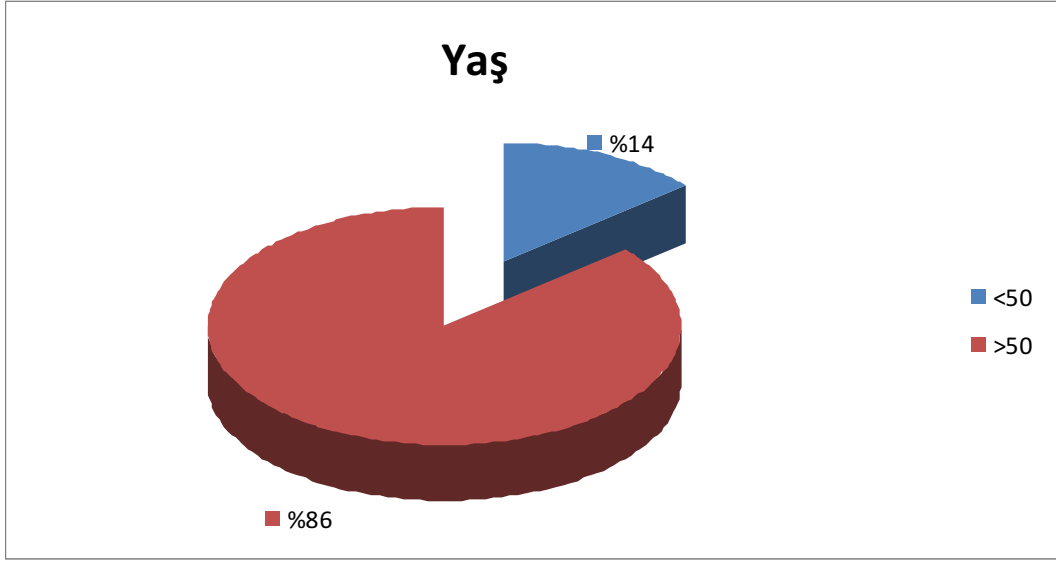
**Şekil 4-6: Hastaların histolojik grada göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi**

Tablo 4-6'da gösterildiği gibi, grad 2 olan hastaların 2'sinde azalma görülürken, 13'ünde değişiklik gözlenmemiştir. Grad 3 hastaların 2'inde Rab 25 ifadesi azalmış, 12'sinde değişmemiştir. Grad 4 hastaların 2'sinde Rab25 ifadesi azalırken, 9'unda değişiklik gözlenmemiştir. İstatiksel değerlendirme sonucunda Rab25 ifadesi ile histolojik grad arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p=0,519$ )

**Tablo 4-6: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile histolojik grad arasındaki ilişki**

	Histolojik Grad			Toplam
	2	3	4	
Rab25 Azalmis	2	5	2	9
Rab25 Degismemis	13	12	9	34
%	34,88	39,53	25,58	100
Toplam	15	17	11	43

50 yaş sınırı için değerlendirmeye alınan hastaların 6'sı 50 yaşın altında, 37'si 50 yaşın üzerindedir. Hastaların yaşa göre dağılımları Şekil 4-7'de gösterilmiştir.



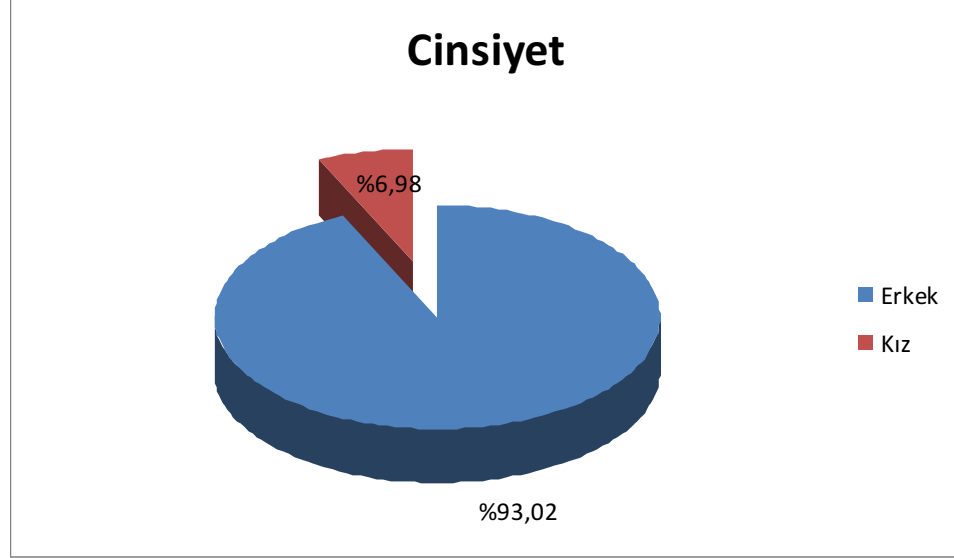
**Şekil 4-7: Hastaların yaşa göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi**

Tablo 4-7'de de görüldüğü gibi, 50 yaşın altındaki hastaların 1'inde Rab25 ifadesi azalmışken, 5'inde ifade değişikliği gözlenmemiştir. 50 yaşın üzerindeki hastaların 8'inde azalma görülürken, 29'unda bir değişiklik gözlenmemiştir. İstatiksel değerlendirme sonucunda Rab25 ifadesi ile 50 yaş sınırı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. (p=0.631)

**Tablo 4-7: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile yaş arasındaki ilişki**

	Yaş		Toplam
	<50	>50	
Rab25 Azalmış	1	8	9
Rab25 Değişmemiş	5	29	34
%	13,95	86,05	100
Toplam	6	37	43

Cinsiyete göre değerlendirilmeye alınan hastaların, 40'ı erkek, 3'ü kadındır. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4-8'de gösterilmiştir.



**Şekil 4-8: Hastaların cinsiyete göre dağılımlarının yüzde olarak ifadesi**

Erkek hastaların 7'sinde Rab 25 ifadesi azalmışken, 33'ünde değişiklik gözlenmemiştir. Kadın hastaların 2'sinde Rab25 ifadesi azalmış, 1'inde değişmemiştir. Rab25 ifade değişimi ile cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde, anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Rab25 ifadesi cinsiyetten bağımsızdır ( $p=0,106$ ).

**Tablo 4-8: Baş-boyun kanserinde Rab25 ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki**

	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Rab25 Azalmış	7	2	9
Rab25 Değişmemiş	33	1	34
%	93,02	6,98	100
Toplam	40	3	43

## 5. TARTIŞMA

Baş ve boyun kanserleri, görülme sıklığı açısından, tüm kanserler arasında altıncı sırada yer almaktadır (Gasco ve ark 2003). Çok aşamalı karsinogeneizde, genetik ve epigenetik mekanizmalardaki değişikliklerin tanımlanmasında iyi örnek oluşturan yassı hücreli baş ve boyun kanserlerinde, etkinleşmiş Ras, myc, EGFR gibi hücrel onkogenlerin varlığı gösterilmiştir (Ayan N 1995). Rab proteinleri, küçük GTPaz süper ailesine ait, kesecik trafiğinden sorumlu, hücrelerarası taşıma proteinleridir (Chavrier P ve ark. 1990). Sinyal iletimi, farklılaşma, çoğalma, kesecik taşınması, hücre iskeleti oluşumu gibi hücrel işlemlerde önemli rol oynayan Rab proteinlerinin, 60'tan fazla üyesi olduğu bilinmektedir. Kanser patogenezinde yer alan Rab proteinlerinin son yıllarda, kanserle ilişkisi en son vurgulanmış üyesi, Rab25'tir (Cheng KW ve ark. 2004; Caswell PT ve ark. 2007).

Rab11 alt ailesinin üç üyesinden biri olan Rab25, 1q22 kromozomunda yerleşik, 9 kb uzunluğunda bir gendir. Rab11a ile % 63 homoloji gösteren Rab25'in, diğer Rab proteinlerinden farklı bir bağlanma dizisi bulunmaktadır. Rab25 ifadesi sadece epitel kökenli hücrelerde gözlenirken, beyin, kalp, karaciğer, iskelet kası ve mide duvarında Rab25'in ifade edilmediği bildirilmiştir (Goldenring JR ve ark. 1993).

Chia ve Tang, Rab25'in epitel tümör ilerleyiciliğini ve agresifliğini arttırmada  $\alpha 5\beta 1$  integrinle birlikte, önemli rol oynadığını belirtmiştir. Rab25, üç boyutlu mikroçevrede hücrelerin yayılımı ve göçünü arttırmada  $\alpha 5\beta 1$  integrinle ortak hareket eder (Chia ve Tang 2009). Rab25 ve  $\alpha 5\beta 1$  integrin ilişkisi, integrini plazma zarına dağıtan kesecik yerleşiminin artmasına neden olur (Caswell PT ve ark. 2007). Rab25, Rab Coupling Protein ile doğrudan veya dolaylı olarak hareket ederek, integrin ve Epidermal Büyüme Etmeni Reseptörünü bir arada tutar.

Rab25 ifadesinin genel olarak düşük olmasına rağmen, MDCK hücrelerindeki (Madin Darby Canin Kidney) fazla ekspresyonun, Rab 25'in epitel hücrelerdeki bazolateral-apikal geçişinde negatif bir düzenleyici olduğu belirtilmiştir (Casanova ve ark. 1999). Daha sonraki çalışmalarda da Lencer ve ark. Rab 25'in polarize MDCK hücrelerinde apikal-bazolateral geçişi düzenlediği gösterilmiştir (Tzaban ve ark. 2009). Bu bulgular, Rab25'in kutuplaşmış hücre yüzeyi düzeninde önemli bir düzenleyici olduğunu öne sürer.

Endozomal dönüşümde yer alan Rab25, birçok tümörde aşırı ifade olur ve hücrel biyoenerjinin ve otofajinin temel düzenleyicisi olarak görev yapar. Artan glikoz alımını ve hücrel biyoenerjiyi sağlayan Akt'a bağlanarak aktifleşmesini sağlayan Rab25, besin stresi koşullarında apoptoz ve otofajiyi önleyerek, sağkalımı sağlar (Degenhardt K ve ark. 2006). Rab25'in yüksek ifadesi, akut besin stresi durumunda kanser hücrelerine, işlevsel avantaj sağlayarak, over ve meme kanserinde artan agresfliğe ve az sağkalıma neden olan, besin stresine karşı direnç başlatır. Böylece Rab25, faydalı bir biyomarker ve potansiyel terapötik hedef olarak, hücrel biyoenerjinin beklenmedik düzenleyicisidir (Cheng KW ve ark 2012).

Kolon kanseri, over kanseri, Wilms Tümörleri, mesane ve karaciğer hücrel kanserinde Rab25 ifadesinin arttığı gösterilmiştir (Cheng JM ve ark.2006). Rab25 aynı zamanda tümör baskılayıcı olarak da rol oynamaktadır. Meme kanserinde östrojen reseptörü pozitif örneklerde %92 oranda yüksek ifade gözlenmişken, negatif örneklerde %83 oranda ifade kaybı gözlenmiştir. Bu sonuçlar Rab25'in meme kanserinin farklı alt tiplerinde, farklı işlevleri olduğunu göstermektedir (Cheng JM ve ark. 2006). Hormondan bağımsız meme kanserinde Rab25 ifade kaybı gözlenmiştir (Cheng JM ve ark. 2009). Fare bağırsak hücrelerinde Rab25'in kaybı ile kanser gelişiminin artması ilişkilendirilen bir çalışmada, Rab25 kaybının, hücre yüzeyinde protein trafiğinin düzenlenmesinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle, tümör oluşumunu arttırdığını göstermiştir (Nam KT ve ark. 2010).

Rab25'in kanserle olan ilişkisi halen araştırılmakta ve işlevinin mekanizması bilinmemektedir. Her ne kadar meme, over, prostat ve transisyonel hücrel mesane kanserinde ifadesi artmış ve bir onkogen gibi davranış göstermiş olsa da, Rab25 ifade kaybı ile, fare ince bağırsağı ve insan kolorektal adenokarsinomda ve meme kanserinin farklı alt tiplerinde tümör oluşumunun artmasıyla tümör baskılayıcı bir gen gibi davranmaktadır (Goldenring JR ve ark 1993 ; Cheng JM ve ark. 2009)

Baş-boyun kanserinde çalışılmamış olan Rab25'in, bu kanser türündeki rolünü belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmada, Rab25 ifadesinin anlamlı bir biçimde değişmediğini gösterdik ( $p=0,00$ ). Rab25'in hiçbir klinik bulguyla da ilişkisi tespit edilmemiştir. Rab25 ifadesi kimi yerde bir onkogen özelliği gösterirken, kimi yerde de tümör baskılayıcı gibi davranmaktadır. Bu nedenle sonuçlar beklenileni karşılar nitelikte değildir. Bu sonuç, Cheng ve Goldenrig'in çalışmalarına ters düşecek düzeyde



bir sonuç vermiştir. Baş ve boyun kanserinde Rab25'in görevini anlamak amacıyla ileri araştırmaların yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

Alahari SK, Reddig PJ, Juliano RL. Biological aspects of signal transduction by cell adhesion receptors. *Int Rev Cytol.* 2002; 220:145-84.

Amin Kotb WF, Petersen I. Morphology, DNA ploidy and HPV in lung cancer and head and neck cancer. *Pathol Res Pract.* 2012; 15;208(1):1-8.

Andrew K and others: Role of alcohol and tobacco in the etiology of head and neck cancer: a case- control study in the Doubs region of France, *Eur J Cancer,* 1995; 31:301.

Ayan N. Baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinde moleküler biyolojik değişiklikler. *K.B.B ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi.* 1995; 3: 166-168

Bertazzi PA, Zocchetti C, Riboldi L, Pesatori A, Radice L, Latocca R. Cancer mortality of an Italian cohort of workers in man-made glass-fiber production. *Scand J Work Environ Health.* 1986;12 Suppl 1: 65-71.

Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, Franceschi S. Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer.* 2002; 20; 100(3):355-60.

Casanova JE, Wang X, Kumar R, Bhartur SG, Navarre J, Woodrum JE, Altschuler Y, Ray GS, Goldenring JR. Association of Rab25 and Rab11a with the apical recycling system of polarized Madin-Darby canine kidney cells. *Mol Biol Cell.* 1999; 10(1):47-61.

Caswell PT, Spence HJ, Parsons M, White DP, Clark K, Cheng KW, Mills GB, Humphries MJ, Messent AJ, Anderson KI, McCaffrey MW, Ozanne BW, Norman JC. Rab25 associates with alpha5beta1 integrin to promote invasive migration in 3D microenvironments. *Dev Cell.* 2007; 13(4):496-510.

Chavrier P, Parton RG, Hauri HP, Simons K, Zerial M. Localization of low molecular weight GTP binding proteins to exocytic and endocytic compartments. *Cell.* 1990; 27;62(2):317-29.

Cheng JM, Ding M, Aribi A, Shah P, Rao K. Loss of RAB25 expression in breast cancer. *Int J Cancer.* 2006; 15;118(12):2957-64.

Cheng JM, Volk L, Janaki DK, Vyakaranam S, Ran S, Rao KA. Tumor suppressor function of Rab25 in triple-negative breast cancer. *Int J Cancer*. 2010; 15; 126(12):2799-812.

Cheng KW, Lahad JP, Gray JW, Mills GB. Emerging role of RAB GTPases in cancer and human disease. *Cancer Res*. 2005; 1; 65(7):2516-9. Review.

Cheng KW, Lahad JP, Kuo WL, Lapuk A, Yamada K, Auersperg N, Liu J, Smith-McCune K, Lu KH, Fishman D, Gray JW, Mills GB. The RAB25 small GTPase determines aggressiveness of ovarian and breast cancers. *Nat Med*. 2004;10 (11):1251-6.

Chia WJ, Tang BL. Emerging roles for Rab family GTPases in human cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1795(2):110-6.

Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, Castellsague X, Franceschi S, Herrero R, Winn DM, La Vecchia C, Morgenstern H, Zhang ZF, Levi F, Maso LD, Kelsey K, McClean MD, Vaughan T, Lazarus P, Muscat J, Ramroth H, Chen C, Schwartz SM, Eluf-Neto J, Hayes RB, Purdue M, Boccia S, Cadoni G, Zaridze D, Koifman S, Curado MP, Ahrens W, Benhamou S, Matos E, Lagiou P, Szeszenia-Dabrowska N, Olshan AF, Fernandez L, Menezes A, Agudo A, Daudt AW, Merletti F, Macfarlane GJ, Kjaerheim K, Mates D, Holcatova I, Schantz S, Yu GP, Simonato L, Brenner H, Mueller H, Conway DI, Thomson P, Fabianova E, Znaor A, Rudnai P, Healy CM, Ferro G, Brennan P, Boffetta P, Hashibe M. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):69-88.

Clayman GL, Lippman SM, Laramore GE, Hong WK, Neoplasms of the head and neck. In: Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei, editors. *Cancer medicine*. 5th ed, London: BC Decker Inc., 2000; 1173-220.

Colicelli J. Human RAS superfamily proteins and related GTPases. *Sci STKE*. 2004; 7; 2004(250):RE13. Review.

Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, Mukherjee C, Shi Y, Gélinas C, Fan Y, Nelson DA, Jin S, White E. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2006;10(1):51-64.

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(7):2013-8.

Gerry F. Funk MD, Lucy Hynds Karnell, Robert A. Robinson MD Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: A national cancer data base report, *Head & Neck*. 2002; 24(2): 165-180.

Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem*. 1987; 56: 615-49. Review.

Goldenring JR, Shen KR, Vaughan HD, Modlin IM. Identification of a small GTP-binding protein, Rab25, expressed in the gastrointestinal mucosa, kidney, and lung. *J Biol Chem*. 1993; 5; 268(25):18419-22.

Gondivkar SM, Parikh RV, Gadbail AR, Solanke V, Chole R, Mankar M, Balsaraf S. Involvement of viral factors with head and neck cancers. *Oral Oncol*. 2011; 9; 48(3):195-9.

Hocwald E, Korkmaz H, Yoo GH, Adsay V, Shibuya TY, Abrams J, Jacobs JR. Prognostic factors in major salivary gland cancer. *Laryngoscope*. 2001; 111(8):1434-9.

Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology*. 1997; 8(4):414-9.

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54(1):8-29.

Jin C, Jin Y, Wennerberg J, Annertz K, Enoksson J, Mertens F. Cytogenetic abnormalities in 106 oral squamous cell carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006; 1; 164(1):44-53.

Jon Mork, M.D., A. Kathrine Lie, M.D., Eystein Glattre, M.D., Sarah Clark, D.Phil., Göran Hallmans, M.D., Egil Jellum, Ph.D., Pentti Koskela, Ph.D., Bjørn Møller, M.Sc., Eero Pukkala, Ph.D., John T. Schiller, Ph.D., Zhaohui Wang, M.D., Linda Youngman, Ph.D., Matti Lehtinen, M.D., and Joakim Dillner, M.D. Human Papillomavirus Infection as a Risk Factor for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck *N Engl J Med* 2001; 344:1125-1131.

Ju DM. On the etiology of cancer of the lower lip. 1973; 52(2): 151-4.

Koh HK, Kannler C, Geller AC. Cancer prevention: preventing tobacco-related cancers. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 2001; 549-60.

Lefkowitz RJ, Caron MG, Stiles GL. Mechanisms of membrane-receptor regulation. Biochemical, physiological, and clinical insights derived from studies of the adrenergic receptors. *N Engl J Med*. 1984; 14; 310(24):1570-9.

Li W, Ray RM, Gao DL, Fitzgibbons ED, Seixas NS, Camp JE, Wernli KJ, Astrakianakis G, Feng Z, Thomas DB, Checkoway H. Occupational risk factors for nasopharyngeal cancer among female textile workers in Shanghai, China. *Occup Environ Med*. 2006; 63(1):39-44.

Martinez O, Goud B. Rab proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 14; 1404(1-2):101-12. Review.

Nam KT, Lee HJ, Smith JJ, Lapierre LA, Kamath VP, Chen X, Aronow BJ, Yeatman TJ, Bhartur SG, Calhoun BC, Condie B, Manley NR, Beauchamp RD, Coffey RJ, Goldenring JR. Loss of Rab25 promotes the development of intestinal neoplasia in mice and is associated with human colorectal adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2010; 1; 120(3):840-9.

Novick P, Zerial M. The diversity of Rab proteins in vesicle transport. *Curr Opin Cell Biol*. 1997; 9(4):496-504. Review

Patmore HS, Ashman JN, Stafford ND, Berrieman HK, MacDonald A, Greenman J, Cawkwell L. Genetic analysis of head and neck squamous cell carcinoma using comparative genomic hybridisation identifies specific aberrations associated with laryngeal origin. *Cancer Lett*. 2007; 8; 258(1):55-62.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001; 15; 94(2):153-6.

Ramqvist T, Dalianis T. Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(11):1671-7.

Ramroth H, Ahrens W, Dietz A, Becher H. Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population-based case-control study from Germany. *Am J Ind Med*. 2011; 54(7):510-4.

Rathinam R, Alahari SK. Important role of integrins in the cancer biology. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29(1):223-37. Review.

Riechelmann H. Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx. *Laryngorhinotologie*. 2002; 81(8):573-9. Review.

Saunders JR Jr, Hirata RM, Jaques DA. Salivary glands. *Surg Clin North Am.* 1986; 66(1):59-81.

Sbih-Lammali F, Djennaoui D, Belaoui H, Bouguermouh A, Decaussin G, Ooka T. Transcriptional expression of Epstein-Barr virus genes and proto-oncogenes in north African nasopharyngeal carcinoma. *J Med Virol.* 1996; 49(1):7-14.

Schantz SP, Huang Q, Shah K, Murty VV, Hsu TC, Yu G, Andersen PE, Huvos AG, Chaganti RS. Mutagen sensitivity and environmental exposures as contributing causes of chromosome 3p losses in head and neck cancers. *Carcinogenesis.* 2000; 21(6):1239-46.

Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF Jr. *Cancer Res.* 1988; 1;48(11):3282-7.

Snijders PJF and others: Prevalence of mucosa tropic human papillomaviruses in squamous cell carcinomas of the head and neck, *Int J Cancer* 1996; 66: 464-469.

Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Newell GR. Salivary gland cancer. A case-control investigation of risk factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116(10):1163-6.

Touchot N, Chardin P, Tavitian A. Four additional members of the ras gene superfamily isolated by an oligonucleotide strategy: molecular cloning of YPT-related cDNAs from a rat brain library. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84(23):8210-4.

Tzaban S, Massol RH, Yen E, Hamman W, Frank SR, Lapierre LA, Hansen SH, Goldenring JR, Blumberg RS, Lencer WI. The recycling and transcytotic pathways for IgG transport by FcRn are distinct and display an inherent polarity. *J Cell Biol.* 2009; 185(4):673-84.

Uchida K, Oga A, Okafuji M, Mihara M, Kawauchi S, Furuya T, Chochi Y, Ueyama Y, Sasaki K. Molecular cytogenetic analysis of oral squamous cell carcinomas by comparative genomic hybridization, spectral karyotyping, and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;167(2):109-16.

Wahlberg PC, Andersson KE, Biörklund AT, Möller TR. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck.* 1998; 20(8):714-9.

Wei MC, Zong WX, Cheng EH, Lindsten T, Panoutsakopoulou V, Ross AJ, Roth KA, MacGregor GR, Thompson CB, Korsmeyer SJ. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science*. 2001; 27;292(5517):727-30.

Wettschureck N, Offermans S. Mammalian G Proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev*. 2005. 85 (4): 1159-1204.

Winn DM, Blot WJ, Shy CM, Pickle LW, Toledo A, Fraumeni JF Jr. Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States, *N Engl J Med* 1981; 26;304(13):745-9.

Wurman LH, Adams GL, Meyerhoff WL. Carcinoma of the lip. *Am J Surg*. 1975;130(4):470-4.

Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 1996; 17;67(2):194-8.

## **ETİK KURUL KARARI**



**PATENT HAKKI IZNI**

**TELIF HAKKI IZNI**

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Didem	<b>Soyadı</b>	Seven
<b>Doğ.Yeri</b>	Siirt	<b>Doğ.Tar.</b>	26.06.1985
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>TC Kim No</b>	34519710662
<b>Email</b>	didemseven@gmail.com	<b>Tel</b>	05353723845

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi CTF Tıbbi Biyoloji A.B.D	2012
<b>Lisans</b>	Uludağ Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2009
<b>Lise</b>	Beylikdüzü 75.Yıl Cumhuriyet Lisesi	2003

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Aplikasyon	Medsantek Lab. Malzemeleri	2012
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	67.5	

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	

--	--

**Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri**

Tıǒlı H, Seven D, Tunc M, Sanlı O, Basaran S, Ulutin T, Buyru N. LKB1 mutation and their correlation with LKB1 and Rheb expression in bladder cancer. Mol Carcinog. 2012 Mar 27. doi: 10.1002/mc.21902.

12. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi (27-30 Ekim 2011, Antalya)

I. ve II. Uludağ Üniversitesi Ulusal Biyoloji Toplulukları Kongresi (16-18 Nisan 2009-2010)

Ortadoęu Teknik Üniversitesi 1.Ulusal Genetięi Deęiřtirilmiř Organizmalar Sempozyumu (20 Aralık 2008)

Boęaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Haftasonu 3 Kongresi (10-11 Mart 2008)

Gaziantep Üniversitesi 15. Ulusal Biyoloji Öğrencileri Kongresi (27-30 Ağustos 2008)

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**

Aletli dalıř, fotoęraf çekmek, kitap okumak.