

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TİBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-2 GENİ C1306T,
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 GENİ C1562T POLİMORFİZMİ,
MMP-2, MMP-9 VE DOKU İNHİBİTÖR METALLOPROTEİNAZLARIN
EKSPRESYONU
VE
PLAZMA MMP-2 VE MMP-9 SEVİYESİ

DOKTORA TEZİ

Ayşegül BAYRAMOĞLU

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ

EKİM 2007

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-2 GENİ C1306T,
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 GENİ C1562T POLİMORFİZMİ,
MMP-2, MMP-9 VE DOKU İNHİBİTÖR METALLOPROTEİNAZLARIN
EKSPRESYONU
VE
PLAZMA MMP-2 VE MMP-9 SEVİYESİ

DOKTORA TEZİ

Ayşegül BAYRAMOĞLU

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ

Proje no: 200611003

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ayşegül BAYRAMOĞLU'nun Doktora Tezi olarak hazırladığı "Akciğer Kanserli Hastalarda Matris Metalloproteinaz-2 Geni C1306T, Matris Metalloproteinaz-9 Geni C1562T Polimorfizmi, MMP-2, MMP-9 ve Doku İnhibitör Metalloproteinazların Ekspresyonu Ve Plazma MMP-2 Ve MMP-9 Seviyesi " başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

8.10.2007

Üye: Prof. Dr. Hasan Veysi GÜNEŞ

Üye: Prof. Dr. Ayşe BAŞARAN

Üye: Prof. Dr. İrfan DEĞİRMENCI

Üye: Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ

Üye: Yrd.Doç.Dr Miriş DİKMEN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü yönetim kurulu'nun 24.10/2007 tarih ve 716/2340 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ferruh YÜCEL
Enstitü Müdürü

ÖZET

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-2 GENİ C1306T, MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-9 GENİ C1562T POLİMORFİZMİ, MMP-2, MMP-9 VE DOKU İNHİBİTÖR METALLOPROTEİNAZLARIN EKSPRESYONU VE PLAZMA MMP-2 VE MMP-9 SEVİYESİ

Çalışma, Akciğer kanserli hastalarda, MMP-2, MMP-9, TIMP 1, 2, 3, 4 gen ekspresyonu, MMP-2 C1306T , MMP-9 C1562T polimorfizm sıklıkları, MMP-2 ve MMP-9 enzim aktivitesinin akciğer kanseriyle ilişkilerini açıklamak amacıyla yapıldı.

Çalışmada, 300 kişiden (200 akciğer kanserli, 100 kanser olmayan) elde edilen DNA ve RNA'lar kullanıldı. DNA'lardan PCR, RFLP ve elektroforez yöntemleriyle MMP-2 C1306T ve MMP-9 C1562T polimorfizm genotipleri, RNA'lardan PCR ve elektroforez yöntemleriyle MMP-2, 9, TIMP-1, 2, 3, 4 ekspresyonları belirlendi. Plazma MMP-2, 9 enzim aktivite düzeyleri ELİSA yöntemiyle belirlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Akciğer kanseri için erkek cinsiyet, asbest teması ve sigara içiminin risk faktörleri olabileceği, C1306T genotip sıklığı kontrollerde CC % 65, CT % 32, TT % 3, hastalarda CC % 62, CT % 37, TT % 2, C1562T genotip sıklığı kontrollerde CC % 67, CT % 30, TT % 3, hastalarda CC % 75, CT % 24, TT % 1 olarak belirlendi. Gruplar arasında 1306 C -T ve 1562 C-T alel sıklıkları yönünden istatistiksel olarak önemli bir farklılığının olmadığı, hasta grubunda, her iki genotip kendi arasında karşılaştırıldığında, CC genotipinin önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü. MMP-2 ve MMP-9 enzim aktivitesinin, CC ve CT genotipli hastalarda daha fazla olmak üzere tüm hastalarda yükseldiği belirlendi. Akciğer kanserli hastalarda MMP-2 ve TIMP-1 ekspresyonunun istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi.

Sonuçta, MMP-2 ve MMP-9 enzim aktivitesi belirlenmesinin, akciğer kanser tanısına yardımda kullanılabilir belirteç olabileceğini, özellikle CTCT heterozigot

bireylerde MMP-9 enzim aktivitesi yüksek olduğundan, bu genotipin bir risk faktörü olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler:Doku İnhibitör Metalloproteinazlar, Matriks metalloproteinaz-2 ,
Matriks metalloproteinaz-9, MMP-2 C1306T polimorfizmi, MMP-
9 C1562T polimorfizmi.

SUMMARY

THE ASSOCIATIONS OF MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP) -2 GENE C1306T AND MMP-9 GENE C1562T POLYMORPHISMS, EXPRESSION OF MMP -2 AND -9 AND TISSUE INHIBITOR OF MMPs (TIMP), AND PLASMA ACTIVITY LEVELS OF MMP-2 AND 9 IN LUNG CANCER PATIENTS

We planned to investigate the association of gene expression levels of MMP-2, -9 and TIMP 1, 2, 3, 4 and polymorphisms frequencies of MMP-2 C1306T and MMP-9 C1562T, and plasma enzyme activities of these MMP in lung cancer patients.

DNA and RNA samples were extracted from peripheral blood samples of 300 subjects (200 patients + 100 controls). In DNA and RNA samples, MMP-2 C1306T and MMP-9 C1562T polymorphisms and expression levels of MMP-2,9, TIMP-1,2,3,4 were determined by using PCR, RFLP and electrophoresis. Plasma MMP-2 and 9 enzyme activity levels were measured by using ELISA. The results were evaluated by using different statistical analyses.

Sex, asbestos exposure and smoking might be risk factors for lung cancer. The frequencies of C1306T genotypes in controls CC 65 %, CT 32 %, TT 3 % and in patients CC 62 %, CT 3 %, TT 2 %, were found. The frequencies of C1562T genotypes in controls CC 67 %, CT 30 %, TT 3 % and in patients CC 75 %, CT 24 %, TT 1 % were found. It was determined that CC genotype frequency increase significantly between 1306 C-T and 1562 C-T allele frequencies. There is no difference between 1306 C-T and 1562 C-T allele frequencies when the groups were compared with each other. The enzyme activities of MMP-2 and MMP-9 increased in patients, especially in patients with CC and CT genotypes. The expression of MMP-2 and TIMP-1 were found high in lung cancer patients.

Finally, we claimed that determining of MMP-2 and MMP-9 enzyme levels can be used as a marker, and since the MMP-9 activity was high in CTCT heterozygote subject, this genotype is a risk factor for lung cancer .

Key Words: Tissue inhibitor metalloproteinases, Matrix metalloproteinase-2 , Matrix metalloproteinase-9, MMP-2 C1306T polymorphism, MMP-9 C1562T polymorphism.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Akciğer Kanseri:.....	4
2.1.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK).....	6
2.1.2. Skuamöz Hücreli Karsinom.....	5
2.1.3. Adenokarsinom.....	5
2.1.4. Büyük Hücreli Akciğer Karsinomu.....	6
2.1.5. Mukus Glant Tümörleri.....	6
3. Akciğer Kanserinin Oluşumunda Etkili Faktörler	7
3.1. Sigara.....	7
3.2. Çeşitli Karsinojenler (kansere yapıcı maddeler).....	7
3.3. Yaş.....	8
3.4. Geçirilmiş akciğer hastalıkları.....	8
3.5. Genetik yatkınlık.....	8
3.6. Gen bozukluğu.....	9
3.7. Diğer moleküler değişiklikler.....	9
3.8. Hücre dışı matris yıkımı.....	10
4. Akciğer kanserinde patolojik sınıflama.....	10
5. Akciğer Kanserlerinde Evreleme	13
6. Matris Metalloproteinaz Enzimi ve Görevleri	15
6.1. MMP'lerin yapısı.....	20
6.2. Metalloproteinazların aktivasyonu.....	23
6.3. MMP'lerin Transkripsiyonu.....	25
6.4. MMP'lerin anjiogenez ile ilişkisi.....	27
6.5. MMP-2 ve MMP-9'un Akciğer kanseri ile ilişkisi.....	29
6.6. MMP'lerin metastaz ile olan ilişkisi.....	30
6.7. MMP-2 geni C1306T ve MMP-9 geni C1562T polimorfizmleri.....	30
7. Doku İnhibitör Metalloproteinazlar (TIMP'ler) ve Görevleri.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Gereç.....	34
3.1.1. Araştırma Grubu Bireyleri ve Örneklerin Toplanması.....	34
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	37
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler.....	37
3.2. Genotip Belirlenmesi.....	39

İÇİNDEKİLER DİZİNİ (devam ediyor)

3.2.1.DNA izolasyonu.....	39
3.2.2.DNA Örneklerinin PCR İle Çoğaltılması.....	40
3.2.2.1.MMP-2 genindeki C1306T Mutasyonunu Belirlemek İçin Örneklerin PCR ile Çoğaltılması.....	40
3.2.2.2.MMP-9 Genindeki C1562T Mutasyonunu Belirlemek İçin Örneklerin PCR ile Çoğaltılması.....	41
3.2.3.PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimleri İle Kesimi.....	42
3.2.3.1.C1306T Polimorfizmini Belirlemek İçin XspI Restriksiyon Endonükleaz İle DNA'ları Kesme Yöntemi.....	42
3.2.3.2.C1562T Polimorfizmini Belirlemek İçin Sph I Restriksiyon Endonükleaz İle DNA'ları Kesme Yöntemi.....	43
3.2.4.Agaroz Jel Elektroforezi.....	43
3.2.4.1. Agaroz Jel Elektroforez Çözeltileri.....	43
3.2.4.2. Agaroz Jel Elektroforez Yöntemi.....	44
3.2.4.3. Değerlendirme.....	44
3.2.5. RNA İzolasyonu.....	46
3.2.6. cDNA eldesi.....	46
3.2.7. RT- PCR.....	47
3.2.8.Agaroz Jel Elektroforezi.....	48
3.2.8.1. Agaroz Jel Elektroforez Çözeltileri.....	48
3.2.8.2. Agaroz Jel Elektroforez Yöntemi.....	48
3.2.8.3. Değerlendirme.....	49
3.3. Plazmada MMP-2 ve MMP-9 Düzeyinin Ölçülmesi	50
3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	54
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA.....	91
6. SONUÇ.....	98
KAYNAKLAR.....	100
ÖZGEÇMİŞ.....	112

TABLULAR DİZİNİ

Tablo2.1 Malign akciğer tümörlerinin histolojik sınıflandırılması.....	11
Tablo2.2 1996 ‘da önerilen Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemine göre TNM sınıflaması	13
Tablo2.3 1996’daki UICC”nin Prognostik Faktörleri TNM kominitesine göre bölgesel lenf bezi sınıflaması	15
Tablo3.1 Akciğer kanserli hasta alt grupları ve kişi sayıları.....	34
Tablo3.2 Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan kişisel özellikleri.....	35
Tablo3.3 Çalışma örneklerine rutin olarak değerlendirilmeye alınan parametreler.....	36
Tablo4.1 Kontrol grubunda (sağlıklı 20 ve akciğer kanseri olmayan 80 kişi) MMP-2 ve MMP-9 enzim aktiviteleri ile alev sıklıkları.	56
Tablo 4.2. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli ve Küçük hücreli olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait kişisel özellikler	57
Tablo4.3 Kontrol ve tüm hastalar ile küçük hücreli olmayan hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler	59
Tablo4.4 Kontrol ve tüm hastalar ile küçük hücreli hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler	60
Tablo 4.5. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait Kan değerleri	61
Tablo 4.5. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait Kan değerleri (devam).....	62
Tablo 4.6. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserin evrelerine ait Kan değerleri	63
Tablo 4.6. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserin evrelerine ait Kan değerleri (devam).....	64
Tablo 4.7. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait bazı Biyokimyasal Parametreler	65
Tablo 4.7. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait bazı Biyokimyasal Parametreler (Devam)	66

Tablo 4.8. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin evrelerine ait bazı Biyokimyasal Parametreler	67
Tablo 4.8. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli akciğer Kanserinin evrelerine ait Biyokimyasal Parametreler (Devam).....	68
Tablo 4.9. Kontrol ve tüm hastalar ile küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hasta alt grupları ve evreleri arasında C1306T ve C1562T genotiplerinin dağılımı.....	70
Tablo 4.10. Kontrol ve tüm hastalar ile küçük hücreli akciğer kanserinin evreleri arasında C1306T ve C1562T genotiplerinin dağılımı.....	71
Tablo 4.11. Kontrol ve tüm hastalar ile küçük hücreli olmayan ve küçük hücreli akciğer kanserli hasta gruplarının C1306T genotiplerine göre plazma MMP-2 enzim düzeyleri (ng/ml).....	72
Tablo 4.12. Kontrol ve tüm hastalar ile küçük hücreli olmayan ve küçük hücreli akciğer kanserli hasta gruplarının C1562T genotiplerine göre plazma MMP-9 enzim düzeyleri (ng/ml).....	73
Tablo 4.13. Akciğer kanseri hastalarda (A) ve Kontrol grubunda (B) C1306T ve C1562T genotiplerinin birlikte plazma MMP-2 düzeyine etkileri.....	75
Tablo 4.14. Akciğer kanseri hastalarda (A) ve Kontrol grubunda (B) C1306T ve C1562T genotiplerinin birlikte plazma MMP-9 düzeyine etkileri.....	76
Tablo 4.15. Kontrol ve tüm hastaların kişisel özelliklerinin sayı ve yüzde değerlerinin C1306T genotiplerine göre dağılımı.....	77
Tablo 4.16. Kontrol ve tüm hastaların kişisel özelliklerinin sayı ve yüzde değerlerinin C1562T genotiplerine göre dağılımı.....	78
Tablo 4.17. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri.....	79
Tablo 4.17. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri(Devam).....	80
Tablo 4.18. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri.....	81
Tablo 4.18. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri (Devam).....	82

Tablo 4.19. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri,.....	83
Tablo 4.19. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri (Devam).....	84
Tablo 4.20. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri,.....	85
Tablo 4.20. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri (Devam).....	86
Tablo 4.21. Lojistik regresyon analizine göre plazma MMP-2 enzim düzeyini etkileyen risk faktörleri.....	87
Tablo 4.22. Lojistik regresyon analizine göre plazma MMP-9 enzim düzeyini etkileyen risk faktörleri.	88
Tablo 4.23. Kontrol, tüm hastalar ve Küçük Hücreli olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait GADPH, MMP-2,MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 Ekspresyonu	89
Tablo 4. 24. Kontrol, tüm hastalar ve Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin evrelerine ait GADPH, MMP-2,MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonu.....	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: MMP'lerin Moleküler ve Şematik şekli.....	22
Şekil 2.2: MMP'lerin Şematik şekli.....	22
Şekil 2.3: A) MT1-MMP aracılığı ile Pro MMP-2'nin Aktivasyonu. B) TIMP-2'nin aşırı olduğu zaman ProMMP-2'nin inhibe edilmesi.....	23
Şekil 2.4: proMMP-9'un aktivasyonu.....	25
Şekil 2.5: MMP ekspresyon ve aktivitesi için MAPK (Mitojen aktivite Protein kinaz) yolunun şematik olarak görünümü.....	26
Şekil 2.6: MMP'lerin Anjiogenez ile ilişkisi	28
Şekil 2.7: MMP'ler ve anjiogenez	29
Şekil 3.1 MMP-2 geni C1306T polimorfizmine ait allellerin elektroforez sonrası fotoğrafı.....	45
Şekil 3.2 MMP-9 geni C1562T polimorfizmine ait allellerin elektroforez sonrası fotoğrafı.....	45
Şekil 3.3 GADPH, MMP-2,MMP-9,TIMP-1,TIMP-2,TIMP-3 ve TIMP-4 'ün elektroforez sonrası fotoğrafı.....	49

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A	Adenin
aa	Amino asit
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Bç	Baz çifti
C uç	Karboksil uç
C	Sitozin
°C	Santigrat derece
DNA	Deoksiribonükleik Asit
dNTP	Deoksiribonükleotid Trifosfat
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EtBr	Ethidium Bromide
G	Guanin
gr	Gram
kb	Kilobaz
KCl	Potasyum Klorür
kDa	Kilo Dalton
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHOAK	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
KOAH	Kronik Obsturiktif Akciğer Hastalığı
M	Molar
MgCl₂	Magnezyum Klorür
ml	Mililitre
M-MLV	Moloney Murine Leukemia Virus Reverse Transkriptaz
MMP 1	İnterstisyel kollajenaz
MMP 10	Stromelysin 2
MMP 11	Stromelysin 3
MMP 2	Matriks Metalloproteinaz-2, Jelatinase A
MMP 3	Stromelysin 1
MMP 7	Matrilysin

MMP 8	Nötrofil kollajenaz
MMP 9	Matriks Metalloproteinaz-9 , Jelatinase B
MMP	Matriks metalloproteinaz
mRNA	Mesenger Ribonükleik Asit
MT1-MMP	Membran tip-1 Matriks metalloproteinaz
MT-MMP	Membran tip Matriks metalloproteinaz
N- uç	Amino uç
ng	Nano gram
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi)
RNA	Ribonükleik Asit
RNAase	Ribonuclease (RNA yıkıcı enzim)
rpm	Revolutions Per Minute (Dakikadaki Devir Sayısı)
T	Timin
TBE	Tris Borat Etilendiamin Tetraasetik Asit
TIMP	Doku İnhibitör Metalloproteinaz
TIMP-1	Doku İnhibitör Metalloproteinaz-1
TIMP-2	Doku İnhibitör Metalloproteinaz-2
TIMP-3	Doku İnhibitör Metalloproteinaz-3
TIMP-4	Doku İnhibitör Metalloproteinaz-4
Tris HCl	Tris Hidroklorid
UICC	International Union Against Cancer
μ	Mikron
μg	Mikrogram
μl	Mikrolitre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, kanserler arasında ölüm sıklığı en fazla olanıdır. Erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasındaki yeri uzun zamandır bilinmekteyken, kadınlarda da sigara kullanımının artması ile ölüm sıklığının arttığı görülmüştür. Sigara içimi akciğer kanseri gelişiminde % 94 oranında sorumludur (56). Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk % 3.5'dir (55,91). Çeşitli karsinojenler (kansere yapıcı maddeler), geçirilmiş akciğer hastalıkları, genetik yatkınlık, gen bozukluğu, hücre dışı matriks yıkımı ve diğer moleküler değişiklikler akciğer kanseri oluşumunda etkili diğer faktörlerdir (1,26,55, 100).

Yeni ve etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, kanserli hücrenin davranış ve biyolojisinin anlaşılması ile ilişkilidir. Bu nedenle, son yıllarda akciğer kanserinin moleküler biyolojisindeki çalışmalara hız verilmiş ve bu konuda önemli bir bilgi birikimi sağlanmıştır (29,82,96).

Tümör büyümesi ve metastaz ile ilişkili olduğu öne sürülen matriks metalloproteinazlar (MMP), hücre dışı matriksin tüm bileşenlerini yıkma yeteneğinde olan, çinko bağımlı ve nötral pH'da aktif bir endopeptidaz ailesidir (2,34,42,55,59,62,74,106,108). Bu enzimler, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi gerektiğinde, embriyogenez, anjiogenez, apoptoz, ovulasyon, meme bezi büyümesi, hamilelik ve yara iyileşmesi gibi olaylarda normal dokuda, ayrıca akut akciğer yaralanmaları esnasında alveolar epitelin tamirinde tümör başlangıcı, büyümesi, yeniden damar oluşumu, damar içine giriş (intravasation), damardan çıkış (ekstravasation), metastaz ve tümör ilerlemesinin çoğu aşamasında görev alırlar (12,25,84).

Normalde, Matriks Metalloproteinaz (MMP) genlerinin ekspresyon seviyesi düşüktür. Fakat romatoid artrit, osteoartrit, pulmonar emphisema, çeşitli tümörlerin

büyüme, invazyon ve metastaz gibi patolojik durumlarında ekspresyon seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (4,13,23).

Yine immunohistokimyasal olarak ovaryum ve uretral karsinomlu Türk hastalarda yapılan çalışmalarda da MMP-9 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (79,80).

Kanserli hücrelerde MMP ekspresyonu seviyesi üzerine etkili olan gen polimorfizmlerinden MMP-2 geninde görülen C1306T ile MMP-9 genindeki C1562T mutasyonlarının akciğer kanserinde önemli olduğu ileri sürülmüştür (13,16,34,38,59,70,74,104,113,120).

Çeşitli kanser hastaları ile yapılan çalışmalarda özellikle MMP-2 geni C1306T polimorfiziminde CC genotipinin kanser için bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (16,113,118).

Bunun yanında, metalloproteinazlarla kompleks oluşturarak onların aktif şekillerini inhibe eden Doku İnhibitör Metalloproteinazların (Tissue İnhibitor Metalloproteinase = TIMP) ve dolayısı ile tümör oluşumunu azalttığı belirlenmiştir (17,34,59).

TIMP'ler zara bağlı proteinlerle birlikte hücre yüzeyinde yer alırlar. Genel olarak hücre invazyon, tümör oluşumu, metastaz ve anjiogenezin engellenmesinde görev yaparlar (17,34,59).

Metastazların belirlenmesi ve metastaz ile mücadelede MMP ve TIMP'lerin moleküler rolünün ortaya konulması uygun terapötiklerin daha etkili kullanımına katkıda bulunacaktır.

Bütün bu nedenlerden dolayı bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına hastalıkları nedeni ile başvuran 200 akciğer kanserli hasta ve akciğer kanseri olmayan KOAH, pnemoni, interstiyel akciğer hastalığı olan 80 kişi ile 20 sağlıklı bireyde, MMP-2, MMP-9, TIMP 1, 2, 3 ve 4'ün

gen ekspresyonunu, MMP-2 'nin C1306T ve MMP-9 'un C1562T polimorfizm sıklıklarını, MMP-2 ve MMP-9 'un plazma seviyelerini belirleyerek bunların akciğer kanseri ile olan ilişkilerini açıklamak amacı ile planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer Kanseri:

Akciğer kanseri, yapısal olarak normal akciğer hücrelerinin ihtiyaç ve kontrol dışı çoğalarak akciğer içinde bir kitle (**tümör**) oluşturmasıdır. Burada oluşan kitle öncelikle bulunduğu ortamda büyür, daha ileriki aşamalarda ise çevre dokulara veya dolaşım yoluyla karaciğer, kemik, beyin vb. gibi uzak organlara yayılarak hasara yol açar. Bu yayılmaya **metastaz** adı verilir (44).

Akciğer kanseri, kansere bağlı gerçekleşen ölümlerin en sık nedenidir. Kolon, prostat ve meme kanseri, akciğer kanserinden daha sık görülür. Beş yıllık sağ kalım; meme ve prostat kanseri için % 80-90 iken akciğer kanserinde % 10-15'dir (55).

Akciğer kanseri çoğunlukla 50 yaşın üzerinde görülür (26). Tüm dünyada kanser olgularının % 12,4'ünden ve kanser ölümlerinin % 17,6'sından akciğer kanseri sorumludur. Her yıl yaklaşık 1 milyon insan bu hastalık nedeni ile ölmektedir (1). Önceleri erkeklerde daha sık görülmekteyken, sigara kullanımının yaygınlaştığı toplumlarda kadınlarda görülme oranı da yükselmiştir (26,45). Bizim toplumumuzda da kadınlarda görülme sıklığı sigara kullanımına paralel olarak artmaktadır (26,44,45).

Sağlık Bakanlığı Kanser Kontrol ve Kanser İstatistiği Kurumu'nun verilerine göre, ülkemizde 1999 yılı akciğer kanseri sıklığı erkeklerde 7.8/100.000, kadınlarda 1.2/100000 'dir (41,58). Bu verilere göre akciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türüyken, kadınlarda 6.sırada yer almaktadır. Ülkemize ait istatistiksel veriler çok sağlıklı olmamakla birlikte yılda 30.000- 40.000 arasında akciğer kanserine bağlı ölüm olduğu tahmin edilmektedir (58). Sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki dünya çapındaki epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Akciğer kanserinin % 80-90'ı

sigara içenlerde ortaya çıkmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişim riskinin hiç sigara içmemiş kişilere göre 10- 65 kat arttığı belirlenmiştir (41,58,93).

Çoğu Akciğer kanserinin, yerleşim yeri ana bronşlara yakın olan kısımlardır Akciğer periferinde yerleşen tümörler daha az sayıdadır ve bunların çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur. Akciğer kanserleri, lenf düğümlerinin yanı sıra, kan dolaşımı yoluyla da yayılır. Her iki böbreküstü bezi, karaciğer, beyin ve omurgaya metastaz yaptığı görülmektedir (26,44,45).

Akciğer kanserleri 5 guruba ayrılır (44) :

1. Küçük Hücreli (Yulaf Hücreli) Akciğer Kanseri (KHAK)
2. Skuamöz Hücreli Karsinom
3. Adenokarsinom
4. Büyük Hücreli Akciğer Kanseri (KHOAK)
5. Mukus Glant Tümörleri

Klinikte, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve diğer gruplarda Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHOAK) olarak gruplandırılarak kullanılmaktadır.

2.1.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)

Erkeklerde daha sık görülen sigara içimi ile yakın ilişkili kanserlerdir. Genellikle submukozal yerleşim gösterirler. Klinik morfolojik özellikleri, kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı oluşları nedeni ile diğer akciğer kanseri alt tiplerinden ayrılırlar. Küçük oval, yuvarlak, lenfositten biraz büyük ve çok mitoz gösteren hücrelerden oluşur. Geç fark edilir. Tanı konduğunda % 80 uzak metastaz yapmıştır (55).

2.1.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

En sık görülen akciğer kanseri tipidir. Erkeklerde daha sıktır. Yıllar süren karsinogenezis sonucu bronş epitelinde yavaş yavaş gelişir. Bu nedenle radyolojik ve klinik bulgu olmadığı halde balgam ve bronş lavaj örneklerinde atipik hücreler görülebilir. Tümör hücreleri belirgin tabakalar yaparlar (55).

2.1.3. Adenokarsinom

Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Sıklıkla akciğerin periferik tümörleridir. Daha önce geçirilmiş olan hastalıklara bağlı oluşan skar zemininde de gelişebilmektedir. Metastazlarını sıklıkla kemik, santral sinir sistemi, adrenal bezler ve karaciğere yaparlar (55).

2.1.4. Büyük Hücreli Akciğer Kanseri

Periferik yerleşim gösteren büyük hacimli tümörlerdir. Erken metastaz gösterdiğinden prognozu kötüdür (55).

2.1.5. Mukus Glant Tümörleri

Küçük hücreli akciğer karsinomu gibi Kulchitzky hücrelerinden kaynaklanır. Tipik karsinoidler metastaz olasılığı düşük olan iyi prognozlu tümörlerdir. Karsinoid sendrom bulguları nadir olarak görülmektedir. Mitoz, nekroz ve sitolojik atipinin görüldüğü atipik karsinoid tümörler erken dönemde metastaz yapabilirler. Beş yıllık sağ kalım küçük hücreli akciğer karsinomu kadar kötü olmasa da tipik karsinoidden daha kısadır (55).

3. Akciğer Kanserinin Oluşumunda Etkili Faktörler

3.1. Sigara

Sigara içimi ile akciğer kanseri arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Sigara dumanı, partikül ve gaz fazından oluşmakta ve 4000'den fazla kanserojen madde içermektedir. Sigara sayısı ve içim süresi arttıkça risk artmakta, bırakıldıktan sonra 5. yıldan itibaren risk azalmaktadır. Sigaranın içinde bulunan karsinojenlerin miktarı ve inhalasyon derinliği de riski artırmaktadır. 20 yıl veya daha uzun süre, günde 1 paketten fazla sigara içenlerde, içmeyenlere oranla 20- 25 kat akciğer kanseri fazla gelişmektedir. Akciğer kanseri riski sadece aktif içicilerde değil, pasif sigara içicilerde de artmıştır (1,26,55). Sigara içimi, ortaya çıkardığı çeşitli bozukluklar yanında özellikle kanser oluşumu ve yayılmasında etkili olan, hücre dışı matriks yıkımını sağlayan matriks metalloproteinazların da (MMP) ekspresyonunu arttırmaktadır (45). Skuamöz hücreli karsinomun % 90'ı sigara ile ilişkili bulunmuştur. Küçük hücreli karsinomun da önemli bir kısmı sigaraya bağlı iken adenokarsinomda bu oran % 40 olarak saptanmıştır (55). Son çalışmalar, invaziv kanser ya da öncü lezyonlarda görülen gen bozukluklarının, sigara içenlerde ya da eski sigara içicilerin bronş epitelinde görülebileceğini ortaya koymaktadır. Bu tip gen değişiklikleri yaşam boyu hiç sigara içmemiş kişilerde görülmez. Sigara içen ya da eskiden sigara içmiş olanların histolojik olarak normal örneklerinin yaklaşık % 50'si 3p alel kaybı gösterir. Normalden in situ karsinomaya doğru gidildikçe alel kaybına uğrayan bölgelerin sıklığı ve hacmi gittikçe artmaktadır. Tüm doku bölgeleri, sürekli karsinogenik tahribe ve pek çok birbirinden farklı, klonal olarak bağımsız neoplazi odaklarının gelişme riskine maruz kalmaktadır. Sigara içenlerin tüm solunum yolu boyunca yaygın anöploidi göstermesi bu görüşü desteklemektedir (55).

3.2. Çeşitli Karsinojenler (kanserojen maddeler)

Alüminyum, formaldehit, krom, berilyum, radon, nikel ve nikel bileşikleri gibi maddeler akciğer kanseri riskini arttırmaları (1,26). Gemi yapımı malzemesi, çanak

çömlek yapımı ve badana gibi kullanım alanları olan asbest de, hem kendi başına hem de sigara ile birlikte bir risk faktörüdür (55).

3.3. Yaş

Akciğer kanseri sıklığının yüksek olduğu ülkelerde yaş en önemli belirleyici faktördür. Akciğer kanseri olma olasılığı yaşla birlikte artmaktadır. Akciğer kanseri çoğunlukla 50 yaşın üzerinde görülür. % 5'ten azı 40 yaş altındadır (26, 56).

3.4. Geçirilmiş akciğer hastalıkları

Tüberküloz, KOAH, silikozis, fibrozis alanları bir başka risk faktörünü oluşturur. Daha önce geçirilmiş akciğer kanseri hikayesi ve radyasyon da etyolojide önemlidir (26,55).

3.5. Genetik yatkınlık

Akciğer kanseri gelişiminde bir genetik yatkınlığın söz konusu olup olmadığı uzun süredir araştırılmaktadır. Hiç sigara kullanmayan, ancak aile öyküsünde akciğer kanseri bulunan kadınlarda akciğer kanseri olma riskinin 5.7 kez arttığı belirlenmiştir. Bu risk aile öyküsünde akciğer kanseri bulunmaması ancak sigara kullanılması durumunda 15.1'e ve her ikisinin birlikte bulunması durumunda da 30'a yükselmektedir (55). Wu ve arkadaşları (111), sigara içmeyen akciğer kanserli 646 hasta ile, kontrol amaçlı 1252 kişiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında anne ve kardeşlerinde akciğer kanseri tespit edilenlerde akciğer kanser riskinin 3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (100,111). Wu ve arkadaşları (112), akciğer kanserli 336 kadında yaptıkları diğer bir çalışmada adenokarsinoma için aile hikayesi ve sigara içmenin kontrol grubuna göre 3,9 kat daha fazla risk oluşturduğunu belirtmişlerdir (100,112).

3.6. Gen bozukluğu

Moleküler incelemeler, akciğer kanser hücresinde, bir takım mutasyonların ortaya çıktığını göstermiştir. Mutasyonların çoğu hem KHAK hem de KHOAK bulunabilir. Bu tip mutasyonlar daha çok onkogen ve tümör baskılayıcı genlerde görülür(1).

Bir onkogen olan K-ras mutasyonu, KHAK de nadir görülürken, KHOAK de % 15–50, adenokarsinom ve büyük hücreli kanserleri de ise % 30- 60 oranında görülür. K-ras mutasyonlu hastalarda prognoz oldukça kötüyken sağ kalım çok azdır. K-ras mutasyonu sigara içimi ile ilişkili olup, sigara içen akciğer kanserli olgularda, hiç içmemiş olanlara göre sıklığı daha fazladır (61).

Bir tümör baskılayıcı gen olan p53 geninin de akciğer kanserinde önemli rolü vardır. Hem KHAK hem de KHOAK'lı hastalarda p53 'ü barındıran 17p13 bandı kaybolmuştur. p53 mutasyonu sigara içimi ile ilişkili olup, tütün dumanı G-T transversiyonuna neden olur. p53 mutasyonu, KHAK' lerinde %90, yassı hücreli kanserlerde % 65, büyük hücreli kanserlerde % 60 ve adenokarsinomlarda % 33 oranında görülmektedir (61).

3.7. Diğer moleküler değişiklikler

Genomda ortaya çıkan diğer bazı değişikliklerden telomeraz aktivitesi artışı ve DNA metilasyonu gibi faktörlerin, özellikle akciğer kanseri oluşumunda etkili olduğu ileri sürülmektedir (1).

3.8. Hücre dışı matriks yıkımı

Tümör hücrelerinin invazyon ve metastazında önemli bir aşama, hücre dışı matriksin yıkımıdır. Hücre dışı matriksin yıkımı endotel hücrelerinin invazyonu ve yeni oluşacak damarlar için ortam sağlanması açısından son derece önemli bir mekanizmadır. Interstisyum ve stromada daha çok Tip 1 ve Tip 3 kollajen bulunurken, bazal laminada Tip 4 ve 5 kollajen bulunmaktadır. Bu kollajenler ise matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından parçalanmaktadır (58). Bu hücre dışı matriksin yıkımında Matriks Metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9), tip 4 kollajeni hidrolize ederek görev yapar.

4. Akciğer kanserinde patolojik sınıflama

Tümörlerin sınıflandırılması; hastaların tedavisinde uyum sağlanmasının yanı sıra epidemiyolojik ve biyolojik çalışmaların temelini oluşturması açısından oldukça önem taşımaktadır. Tümörler son olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2004 yılında sınıflandırılmıştır (101,110), (Tablo 2.1).

Tablo2.1. Malign akciğer tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ, 2004) (101).

Malign Epitelial Tümörler
1. Skuamöz hücreli karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid
2. Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom
3. Adenokarsinom Adenokarsinom, mikst tip
2. Asiner adenokarsinom
5. Papiller adenokarsinom Bronkioloalveoler Non–müsinöz Müsinöz Mikst müsinöz ve non–müsinöz ya da belirsiz hücre tipi
6. Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal adenokarsinom Müsinöz (kolloid) karsinom Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom
7. Büyük hücreli karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom
8. Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom
9. Karsinoid tümörler Tipik karsinoid Atipik karsinoid
10. Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoid kistik karsinom Epitelial-miyoepitelyal karsinom
11. Preinvazif lezyonlar
12. Skuamöz hücreli in situ karsinom
13. Atipik adenomatöz hiperplazi
14. Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre

Mezenkimal tümörler
1. Epiteloid hemanjiyendoendotelyoma
2. Anjiyosarkom
3. Plöropulmoner blastom
4. Kondroma
5. Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
6. Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
7. İnflammatuar miyofibroblastik tümör
8. Lenfanjiyoleiyomiyomatozis
9. Sinovyal sarkom Monofazik Bifazik
10. Pulmoner arter sarkoması
11. Pulmoner ven sarkoması
12. Benign Epitelyal tümörler
13. Papillomalar
14. Skuamöz hücreli papillom Ekzofitik
15. Ters yerleşimli
16. Glandüler papilloma
17. Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papilloma
18. Adenomalar Alveoler adenoma Papiller adenoma Tükürük bezi tipi adenom Müköz gland adenomu Pleomorfik adenom Diğerleri Müsinöz kistadenom
19. Lenfoproliferatif tümörler
20. MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması
21. Diffüz büyük B hücreli lenfoma
22. Lenfomatoid granülomatozis
23. Langerhans hücreli histiyositozis
24. Çeşitli tümörler
25. Hamartoma
26. Sklerozan hemanjiom
27. Berrak hücreli tümör
28. Germ hücreli tümör Teratom, matür İmmatür Diğer germ hücreli tümörler
29. İntrapulmoner blastom
30. Melanoma
31. Metastatik tümörler

5. Akciğer Kanserlerinde Evreleme

Kanserli hastaları prognoz özelliklerine göre gruplayıp tedavilerini planlama ihtiyacı, bir evreleme sisteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İlk kez 1946'da Denoix tarafından önerilen TNM (T: Primer Tümör, N: Bölgesel Lenf Nodu, M: Uzak Metastaz) sistemi 1966'da "International Union Against Cancer" (UICC) ve 1973'de "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) tarafından akciğer kanserlerine de uyarlanmıştır. Bu iki farklı yaklaşım 1986'da AJCC ve UICC' nin yıllık toplantılarında yeniden gözden geçirilip "Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemi (International Phase System of Lung Cancer) " adı altında tek bir sistem haline getirilmiştir (101,110), (Tablo 2.2).

Yeni evreleme sisteminin skuamöz hücreli adenokarsinom (bronkioloalveoler dahil), büyük ve küçük hücreli olmak üzere akciğer kanserinin 4 ana tipinin yanısıra özel alt grubu belirlenememiş farklılaşmamış karsinomlara da uygulanması önerilmiştir.

Akciğer kanserli hastaların evrelendirilmesinde, tedavinin planlanmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde bölgesel lenf bezlerinin durumu önemli bir faktördür. Lenf bezlerinin durumunu daha standart bir şekilde değerlendirmek amacıyla haritalar geliştirilmiştir. İlk olarak 70'li yıllarda Naruke ve arkadaşları tarafından geliştirilen harita, AJCC tarafından da kabul edilmiş; 1983'de "American Thoracic Society" tarafından geliştirilen ikinci bir harita daha sonraki yıllarda "North American Lung Cancer Study Group" tarafından yeniden düzenlenerek yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Aslında birbirine oldukça benzeyen bu iki harita, çalışmaların sonuçlarını yorumlamada karışıklıklara yol açmıştır. AJCC ve "Prognostic Factors TNM Committee of the UICC"nin 1996 yıllık toplantılarında bu iki harita birleştirilmiş ve tek bir bölgesel lenf bezi haritası kullanılması önerilmiştir (Tablo 2.3), (101).

Tablo 2.2. 1996'da önerilen Uluslararası Akciğer Kanseri Evreleme Sistemine göre TNM sınıflaması (101).

<p>PRİMER TÜMÖR (T)</p> <p>Tx : Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.</p> <p>T0 : Primer tümör belirtisi yok.</p> <p>T1 : En geniş çapı ≤ 3 cm, bronkopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör (örneğin: ana bronşda olmayan)*.</p> <p>T2 : Tümörün aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olması: - En geniş çapı > 3 cm, - Ana bronş invaze ancak ana karinaya uzaklık ≥ 2 cm, - Visseral plevra invazyonu, - Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoni.</p> <p>T3 : Tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı, diyaframa, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direkt invazyon göstermesi; veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör; veya bütün bir akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör.</p> <p>T4 : Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özofagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; veya malign plevral veya perikardiyal sıvı ile birlikte olan tümör**; veya tümörle aynı lob içinde satellit tümör nodül ve nodülleri.</p>
<p>BÖLGESEL LENF NODU (N)</p> <p>Nx : Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.</p> <p>N0 : Bölgesel lenf bezi metastazı yok.</p> <p>N1 : Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.</p> <p>N2 : Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.</p> <p>N3 : Karşı taraf mediastinal, hiler, aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.</p>
<p>UZAK METASTAZ (M)</p> <p>Mx : Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi.</p> <p>M0 : Uzak metastaz yok.</p> <p>M1 : Uzak metastaz var.***</p>
<p>* Ana bronşun proksimaline uzanan, bronşiyal duvara sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir yüzeysel tümör de T1 grubuna girer.</p> <p>** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral effüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı ve eksuda özelliğinde değildir. Klinik ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa sıvı evrelemede dikkate alınmamalı ve hasta da T1, T2 veya T3 olarak değerlendirilmelidir. Perikardiyal sıvı da aynı kurallara göre değerlendirilmelidir.</p> <p>*** Tümörün olduğu lob dışındaki tümör nodülleri M1 olarak sınıflandırılır.</p>

Tablo 2.3. 1996'daki UICC'nin Prognostik Faktörleri TNM komitesine göre önerilen bölgesel lenf bezi haritası (101).

N2 Lenf Bezleri: Mediastinal plevra içinde kalan lenf bezleridir Superior Mediastinal Bezler 1. Yüksek mediastinal 2. Üst paratrakeal 3. Prevasküler ve retrotrakeal 4. Alt paratrakeal
Aortik Lenf Bezleri 5. Subaortik (aortiko-pulmoner pencere) 6. Paraaortik (çıkan aorta veya frenik)
İnferior Mediastinal Lenf Bezleri 7. Subkarinal 8. Paraözofagial 9. Pulmoner ligament
N1 Lenf Bezleri 10. Hiler 11. İnterlobar 12. Lobar 13. Segmental 14. Subsegmental

6. Matriks Metalloproteinaz Enzimi ve Görevleri

Hücre dışı matriks, hücrelere sadece yapısal destek sağlamakla kalmayıp aynı zamanda hücre çoğalması, farklılaşması, göçü ve yapışması gibi pek çok biyolojik aktivitede etkisi olan karmaşık ve dinamik bir oluşumdur (7,19).

MMP'ler, hücre dışı matriksin tüm bileşenlerini yıkma yeteneğinde olan, çinko bağımlı ve nötral pH'da aktif bir endopeptidaz ailesidir (2,42,62,74,105,108). Bu enzimler, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesi, embriyogenez, anjiogenez, apoptoz, ovulasyon, meme bezi büyümesi, hamilelik ve yara iyileşmesi gibi olaylarda normal dokuda, ayrıca akut akciğer yaralanmaları esnasında alveolar epitelin tamirinde

görev alırlar (12,25,84). MMP'ler zararlı ve yabancı ajanların temizlenmesini kolaylaştırmak için salgılanırlar. Fakat, aşırı buldukları zaman inflamasyonu uyarırlar (59).

MMP'ler, kemotaktik moleküller, adezyon molekülleri, proteinaz inhibitörleri, hücre-yüzey reseptörleri, kan pıhtılaşma faktörleri, olgunlaşmamış büyüme faktörleri ve büyüme faktörlerine bağlı proteinler gibi çok çeşitli proteinler üzerine etkilidir (12).

Yirmiden fazla üyesi bilinen MMP ailesi 4 gruba ayrılır (4, 20,25,47,59,67,73,74,89,92,106):

- a) Kollajenazlar (MMP-1, 8 ve 13)
- b) Tip IV kollajenaz (Jelatinaz = MMP-2 ve MMP-9)
- c) Stromelysin (MMP- 3,7,10,11,18)
- d) Zar tip MMP (MMP-14,15,16,17,24,25).

a) Kollajenazlar (MMP- 1, 8 ve 13)

i. İnterstisyel kollajenaz (MMP- 1, Fibroblast kollajenaz)

İlk kez Gross ve Lapiere tarafından 1962 de kurbağa yavrusunun kuyruk kısmının çözünmesini sağlayan bir proteaz olarak tanımlanmıştır (2).

İnaktif şekli 55 kDa ağırlığında, aktif şekli 43 kDa ağırlığındadır. Tip I, Tip II ve Tip III interstisyel kollajeni sindirir (2).

ii. Nötrofil kollajenaz (MMP - 8)

İnaktif şekli 75 kDa olup, aktif şekli 58 kDa büyüklüğündedir. Nötrofillerde üretilir, Tip I, II ve III interstisyel kollajenleri yıkar. Nötrofil kollajenazda, fibroblast kollajenazda bulunmayan altı glikozilasyon sahası vardır (2,36).

b) Tip IV kollajenaz (Jelatinaz = MMP-2 ve MMP-9)

Jelatinazlar hücre dışı matriks ve bileşenlerini ve bazal membranı yıkmadan sorumludurlar (35).

MMP-2, Jelatinaz A ve MMP-9, jelatinaz B olarak adlandırılır. Çünkü jelatinaz, bu iki enzim için anahtar bir substrat olarak tanımlanmıştır. Jelatinazlar, hücre dışı matriksin Tip IV kollajen, elastin, vitronektin ve agrekan gibi diğer proteinlerini de yıkabilmektedir (14).

i. Jelatinaz A (MMP 2)

MMP-2, tüm MMP'lerin en yaygın olanıdır. MMP-2, fibroblastlar, endotelial hücreler ve alveolar epitelyal hücreleri içeren çok çeşitli hücreler tarafından sentezlenir (14,90) ve sıklıkla malignant tümörlerde miktarı yükselir (90).

MMP-2 geni, 16. kromozomun q13-q21 bölgesi üzerine yerleşmiştir. İnsan da MMP-2 geni 17 kb'dır ve 13 ekson içerir (85) MMP-2 enzimini kodlayan genin promotör bölgesinde, enzimin bazal salgılanmasından sorumlu olan TATA kutusu bir tanedir (23).

İnaktif şekli 72 kDa, aktif şekli 66 kDa ağırlığında glikozillenmemiş bir proteindir (14,88,90). Aktif şekli, Tip IV, V, VII, X kollajeni, jelatini (45), elastini, fibronektini ve laminini parçalar (2,8).

ii. Jelatinaz B (MMP 9)

MMP-9, ilk olarak insan nötrofillerinden izole edilen nötral bir proteaz olarak tanımlanmıştır. Jelatinaz B ve Tip IV kollajenaz olarak da bilinir, tip VI kollajen,

proteoglikan ve laminleri parçalar. MMP-9, tümör hücresi, nötrofil, eozinofil, monosit, lenfosit ve alveolar makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından üretilir (2,17,90). Belirli şartlarda endotelial ve alveolar epitel hücreler gibi MMP-2 sentezleyen hücreler tarafından da üretilir (17). Sıklıkla TIMP-1 ile kompleks halde salgılanır (90). Salgılanan MMP-9, aşırı derecede glikozillenmiştir (31,74).

MMP-9 normal hücrelere göre melanoma, akciğer tümörü, meme adenokarsinoması, hepatoselüler karsinoma ve gliomalarda daha fazla salgılanır (90).

MMP-9 geni, kromozom 20q11.1-13.1'e yerleşmiştir (4). İnsan MMP-9 geninin yapısı Huhtala ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İnsan da MMP-9 geni 7,7 kb'dır ve 13 ekson içerir (90). MMP-2'den farklı olarak, TATA kutusu, AP-1 element, SP-1 transkripsiyonal faktör, TRE ve NF-kB bağlanma bölgesine sahiptir (74,90). MMP-9'un ekspresyonu, transkripsiyonel seviyede kontrol edilir (22).

MMP-9'un inaktif şekli 92 kDa, aktif şekli 84 kDa ağırlığındadır (2,14). Jelatin, tip I, III, IV ve V kollajen, elastin ve fibronektinlere etki eder (2).

MMP-9, hyaluronan reseptörü CD44'e bağlanarak endotel hücrelerinin zarına yerleşir (31,74). CD44, ağır olarak glikozillenmiş bir transmembran proteindir. CD44 tümör büyümesi, invazyon ve metastaz olaylarında etkilidir. Böylece CD44 ile ilişkili MMP-9 periselüler proteolizis ile hücre bağlantısı gösterir. Gerçekten CD44 ile ilişkili MMP-9'un in vitro ve deneysel metastazda tümör hücre invazyonunu ilerlettiği gösterilmiştir (31).

Akciğer epitel hücrelerinin MMP-9 üretme yetenekleri öncelikle, hava yolu yatağında ve insan akciğerinden kültüre olmuş epitelyum hücrelerinde, normal ve neoplastik insan akciğer dokusunun in situ hibridizasyonu ile gösterilmiştir (17).

c) Stromelysin

i. Stromelysin 1 (MMP 3, Transin 1)

İnaktif şekli 57 kDa, aktif şekli 46 kDa ağırlığındadır. Proteoglikanlar, laminin, fibronektin, tip III, IV, V, IX kollajen ve jelatinlere etki eder. Fibroblast ve kondrositlerde, büyüme faktörleri, sitokinler ve tümör promoterleri stromelysin salgılanmasını teşvik eder (2).

ii. Stromelysin 2 (MMP 10, Transin 2)

İnaktif şekli 57 kDa, aktif şekli 46 kDa ağırlığındadır. Fibronektin, jelatin, tip III, IV ve V kollajenlere etki eder. Transin 2 olarak da bilinen ve insan tümörlerinden kopyalanan bu molekülün aminoasit dizilimi, büyüklüğü ve substrat seçiciliği stromelysin 1 ile benzer özellikler taşımaktadır (2).

iii. Stromelysin 3 (MMP 11)

Stromelysin 1 ve stromelysin 2 ile aminoasit dizi benzerliği olup bir proteaz inhibitörüdür. İnsanlarda görülen stromal hücre kaynaklı çeşitli kanser dokularında varlığı onaylanmış, ancak epitelyal hücre ile ilişkili kanserlerde saptanamamıştır. Uterus, plasenta ve insan embriyosunda da tespit edilmiştir (2).

iv. Matrilysin (MMP 7, Putative matrix metalloproteinase 1, PUMP 1)

Ek metalloproteinaz olarak da bilinen bu molekülün inaktif şekli 28 kDa, aktif şekli 19 kDa ağırlığındadır. Gelatin, elastin, fibronektin, laminin ve entaktini parçalama özelliği nedeni ile stromelysinlere benzer geniş substrat seçiciliği gösterir (2).

d) Zar tip MMP (14,15,16,17,24,25)

Zar tip MMP'ler, kısa bir stoplazmik bölgeye, glikofosfotidil inositol (GPI) bölgesine ve tek geçişli transmembran bölgesine sahiptir. MT-MMP'lerin ekspresyonu sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından transkripsiyonal seviyede düzenlenir (90).

MT-MMP ailesinin ilk olarak keşfedilen üyesi olan MT1-MMP, 63 kDa olup Sato ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (52,84). Kanser invazyonunu ve metastazını ilerlettiği gösterilmiştir (52). Mide, akciğer, meme, kolon, baş, boyun ve malignant beyin tümörleri gibi çeşitli insan karsinomlarında MT1-MMP ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (84).

MT1-MMP'nin keşfini takiben 72 kDa'luk MT2-MMP, 64 kDa'luk MT3-MMP, 70 kDa'luk MT4-MMP tanımlanmıştır (84).

6.1. MMP'lerin yapısı

MMP'ler ya hücreden salgılanır ya da zara bağlı olarak bulunurlar (12,23,34,49,52,59). Genellikle sinyal dizisi, ilk bölge, katalitik bölge, menteşe bölgesi ve hemopeksin bölgesinden meydana gelirler (20,46,68,72,78,83,87), (Şekil 2.1,2.2).

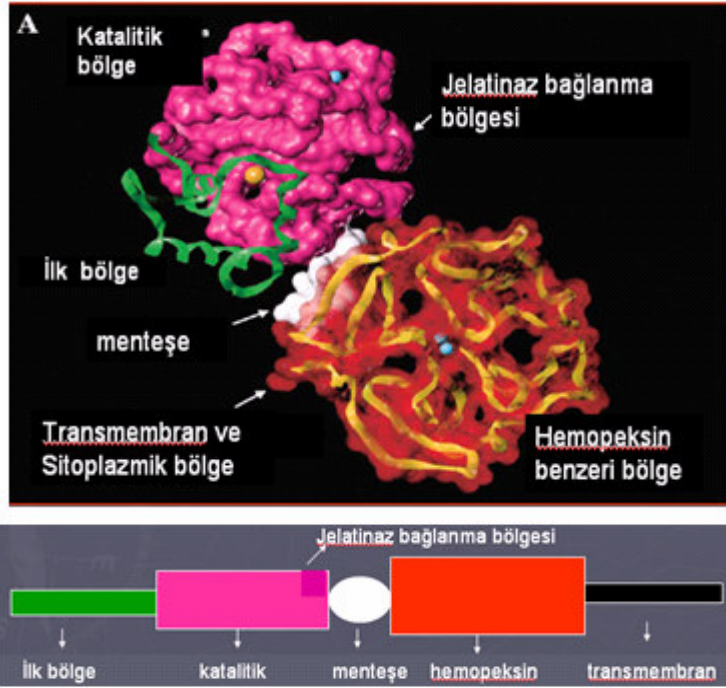
- a) **Sinyal dizisi:** Sinyal dizisi, 20 amino asitlik bir dizi olup proteinin N ucunda yer alır. MMP sentezi sırasında sentezlenmekte olan proteinin E.R'ye yönelmesinde görev yapar (8,35,87).
- b) **İlk Bölge :** Bu bölge, 10 amino asitlik bir dizi olup proteinin N ucunda yer alır. İlk bölgenin çıkarılması, inaktif enzimin aktif enzime dönüşmesini sağlar (2, 39).
- c) **Katalitik bölge:** Proteini yıkma yeteneğindeki proteinazı içerir. Proteolitik aktivite için gerekli çinko metal bağlanma bölgesi taşıdığından **Metallo** olarak

adlandırılır. MMP'lerin katalitik merkezi çinko bağı HEBXHXBGBXHS motifi içerir. Burada, **H**; histidin, **E**; glutamik asit, **B**; iri hidrofobik amino asit, **G**; glisin, **X**; çeşitli amino asitler ve **S**; serin 'i ifade eder. Çinkoya ilave olarak MMP'ler kalsiyum iyonu da içerir. Pro MMP-2 'nin yapısında 2 kalsiyum iyonu katalitik bölgeye yerleşmiştir (2, 8).

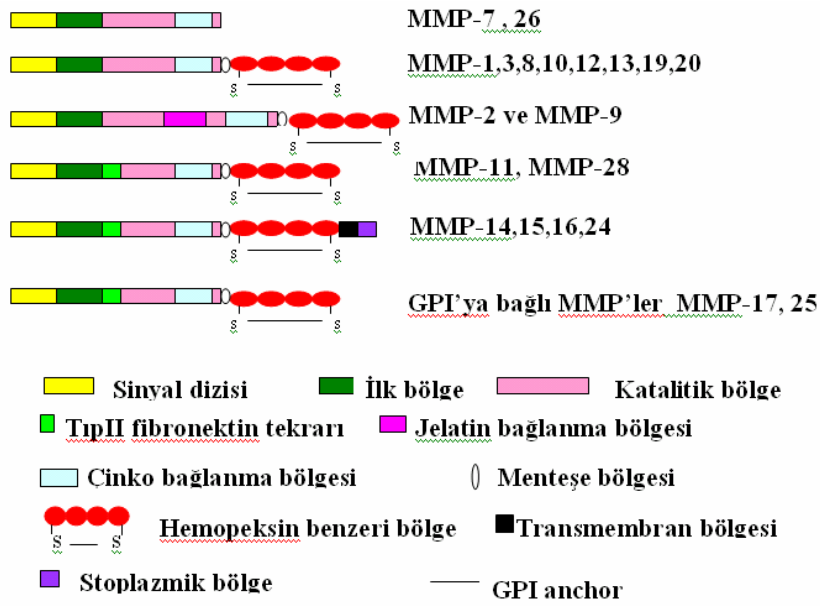
d) Mentşe bölgesi : Katalitik bölge ve hemopeksin benzeri bölge arasında yer alır (2).

e) Hemopeksin benzeri bölge: Hem bağlayan moleküllere benzerliği nedeniyle hemopeksin olarak adlandırılır. Katalitik bölgeye 5-10 aminoasitlik prolinden zengin bir bölge ile bağlanır. Matrilysin (MMP7) dışında tüm metalloproteinazlarda bulunur. Bu bölgenin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte substrat seçiciliğini sağladığı ileri sürülmektedir. Substrata bağlanma ve TIMP'ler ile etkileşime girmede fonksiyonel rolü vardır (2).

Bu genel yapıya ilave olarak, MMP-2 ve MMP-9 ayrıca katalitik bölgelerinde fibronektinin bağlanması ile ilişkili sistineince zengin bir kısım içerir (2,46).



Şekil 2.1: MMP'lerin moleküler (19) ve şematik şekli



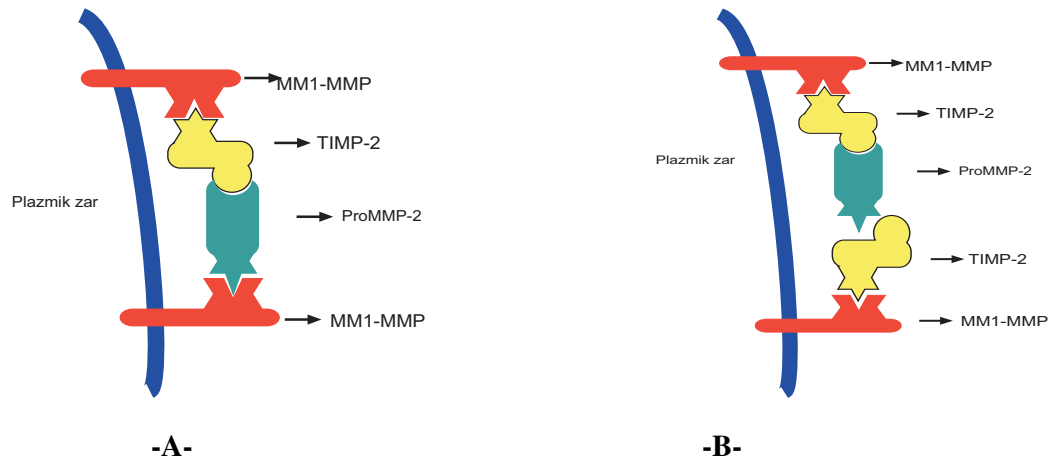
Şekil 2.2: MMP'lerin şematik şekli

6.2. Metalloproteinazların aktivasyonu

MMP'lerin aktivasyonu, hücre yüzeyinde veya hücre dışı çevrede olur. Bunun için ilk bölgesinin ayrılması veya şeklinde yapısal bir değişiklik meydana gelmesi gerekir (8,90). MMP-2 ve MMP-9'da aktifleşme ilk bölgenin ayrılması ile gerçekleşir (25,35,90).

MMP'ler bir kez aktive olduktan sonra birbirlerini aktive etme yeteneğine de sahiptirler. Örneğin; MMP-3 MMP-2 ve MMP-9'u aktive edebilirken, MMP-2 ve MMP-9'da birbirlerini aktive edebilirler (53).

MMP aktivasyonu TIMP'ler tarafından da düzenlenir (90). Örneğin; hücre yüzeyindeki MMP-2 'nin aktivasyonu, MMP-2, MT1-MMP ve TIMP-2 'yi içeren moleküler bir kompleksin oluşması ile gerçekleşir (25). MT1- MMP, TIMP-2 'nin reseptörüdür ve bunların birleşmesi ile oluşan MT1-MMP - TIMP2 kompleksi, pro-MMP-2 için reseptör görevi yapar (4,8,106) . MT1-MMP - TIMP2 kompleksindeki TIMP-2 'nin C ucu pro MMP-2 'ye N ucu ise hücre zarında yer alan MT1-MMP' ye bağlanır (106). Bunu takiben pro-MMP-2'nin N ucunda yer alan ilk bölge başka bir MT1-MMP tarafından ayrılarak MMP-2 aktif hale geçer (38,90), (Şekil 2.3 A).



Şekil 2.3: A) MT1-MMP aracılığı ile Pro MMP-2'nin aktivasyonu. B) TIMP-2'nin aşırı salgılandığı zaman ProMMP-2'nin inhibe edilmesi

TIMP-2'nin aşırı salgılandığı durumlarda TIMP-2 ilk bölgeyi ayırmakla görevli olan MT1-MMP'ye bağlanır ve bu ayrılma işleminin gerçekleşmesini engeller (Şekil 2.3 B).

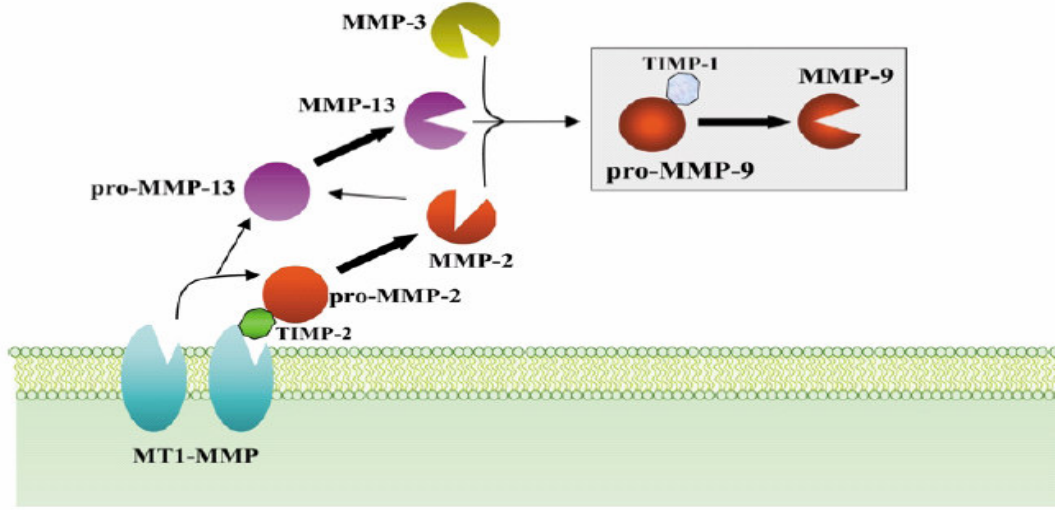
MMP-9'un aktivasyonu ile ilgili oldukça farklı görüşler ileri sürülmüştür.

1. Plazminojen / MMP-3 aracılı aktivasyon:

Bir çok hücre kültüründe tanımlanmıştır. Bu aktivasyon, öncelikle urokinaz plazminojen aktivatör (uPA) tarafından plazminojenin plazmine aktivasyonuna gereksinim duyar. uPA bir hücre yüzey reseptörü olan uPAR'a bağlanır ve plazminojeni ayırır. Aktifleşen plazmin, Pro-MMP-3'ün aktivatörüdür. Pro-MMP-3 ise ardışık Glu⁴⁰-Met⁴¹ ve Arg⁸⁷-Phe⁸⁸ bağlarını ayırarak MMP-9'u aktive eder (8).

2. MMP-9'un MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-13, MMP-26 ve serin proteazlar tarafından aktivasyonu:

Serin proteazlar, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-13 ve MMP-26 gibi metalloproteinazlar ilk bölgeyi proteolitik olarak ayırarak MMP-9'u aktive eder (8,14), (Şekil 2.4).



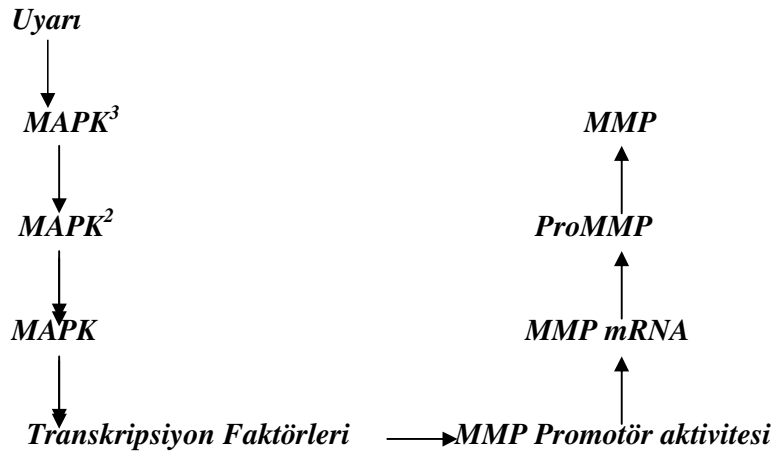
Şekil 2.4: proMMP-9, MMP-2, 3 ve 13 'ü içeren birkaç MMP tarafından aktive edilebilir. Bu aktivasyon yolu hücre zarındaki MT1-MMP tarafından başlatılır ve TIMP-2'nin aktivasyonu gereklidir. MMP-2 ve MMP-13 'ün meydana gelmesi ile son bulur. Bu da proMMP-9'u aktif hale çevirebilir. ProMMP-9 TIMP-1 ile kompleks yapabilirler, fakat bu kompleksin aktivasyonda oynadığı rol bilinmemektedir (31).

6.3. MMP'lerin Transkripsiyonu

Genellikle, MMP'lerin ekspresyon seviyeleri düşüktür. MMP'lerin ekspresyonu transkripsiyonel seviyede büyüme faktörleri, hormonlar, onkogen ürünleri ve tümör promotörleri tarafından düzenlenir. Transkripsiyonun düzenlenmesinde interlekin-1 β , PDGF (platelet-derived büyüme faktörü), EGF (Epidermal büyüme faktörü), bFGF (Temel fibroblast büyüme faktörü), TNF- α (Tümör nekroz faktör), TGF- β (tümör büyüme faktörü) gibi pro-anjionik faktörler katkıda bulunur. Bu faktörler tipik olarak, stromal hücreler, konak hücreler veya tümör hücrelerinin kendisi tarafından salınırlar. Bu faktörler, MMP genlerin düzenleyici bölgelerindeki özel DNA dizisini tanıyıp bağlanarak transkripsiyon faktörlerini aktive ederler (17,83).

Bazı MMP genleri, promotör bölgelerinde oldukça korunmuş düzenleyici bölgeler taşırlar. Bu bölgelerden birisi AP-1 bağlanma bölgesidir. AP-1 bölgesi, MMP-1,3,7,8,9,10,12,13 genlerinde bulunur. Bu bölge, proksimal promotörde transkripsiyon başlama bölgesinden -70 upstreamda yer alır (13,20,83). AP-1 transkripsiyon faktörleri çoğalma, gelişme, farklılaşma, inflamasyon, stres cevabı ve tümör progresyonunu içeren çeşitli genlerin ekspresyonunu düzenler (20). AP-1'in düzenleyici elemanlarının ekspresyonu, Mitojen-aktive edici protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (ERK-1,2), SAPK, JNK ve p38 tarafından uyarılır (10,105),(Şekil 2.5).

Genellikle; hücre büyümesi, farklılaşması, yaşam ve ölümü düzenleyen bu MAPK yollarının arasında bir denge olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte; tümör oluşumunda bu yollar, çeşitli uyarılara (sitokinler, büyüme faktörleri ve hücresel stres) cevap olarak MMP ekspresyonunu arttırmaktadır (10).



Şekil 2.5: MMP ekspresyon ve aktivitesi için MAPK (Mitojen aktivite Protein kinaz) yolunun şematik olarak görünümü.

MMP-2, 11, 28 ve MT1-MMP genlerinde AP-1 bölgesi yoktur. MMP-2, 28 ve MT1-MMP, Sp-1 transkripsiyon faktörü için hedef dizi içerirler. İlave olarak MMP-3 ve MMP-9'un promotörleri de Sp-1 bağlı bölge içerirler. Sp-1 dizisi, kanser hücrelerinde

MMP-9 transkripsiyon upregülasyonunda ve MT1-MMP 'nin promotör aktivitesinde de gereklidir (83).

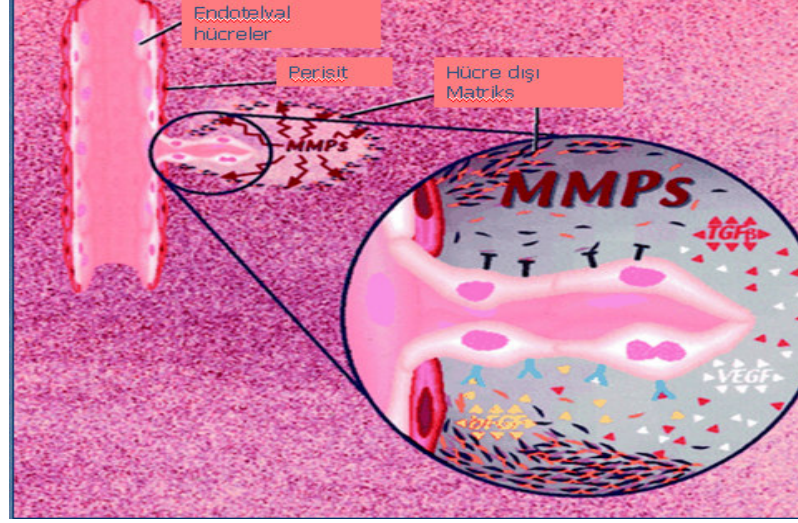
MMP-2 ve MMP-9 yapı ve substrat bakımından benzer olmalarına rağmen, gen transkripsiyon seviyeleri birbirinden tamamen farklı düzenlenir. Genellikle MMP-2, endotel hücreler ve makrofajları içeren geniş bir hücre tipi tarafından üretilir (14). MMP-9 ekspresyonu, büyüme faktörleri, kemokinler ve diğer uyarıcı sinyallerin kontrolü altında yüksek oranda teşvik edilir (8). MMP-9 normalde nötrofiller ve eozinofiller tarafından salgılanır. Bununla birlikte, inflamatuvar uyarı sonucu endotel, alveolar ve diğer bağ doku hücreleri ile makrofajlar ve fibroblastlar MMP-9 salgırlar. Bir çok malignant hücrede MMP-2 ve MMP-9 birlikte üretilir (14).

6.4. MMP'lerin anjiogenez ile ilişkisi

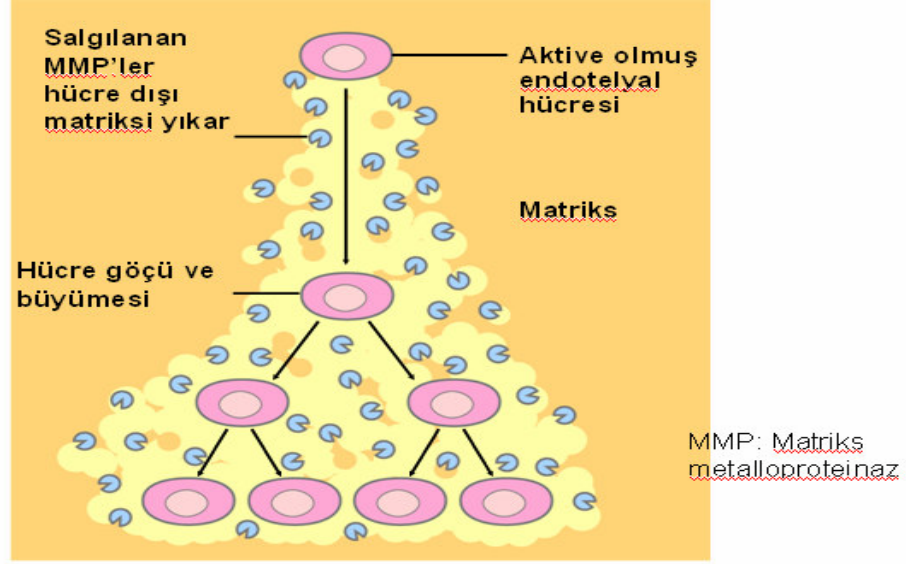
Anjiogenez yeni damar gelişimi olup, embriyonik gelişme, yara iyileşmesi, organ hipertrofisi, embriyogenez ve menstrüel siklus gibi durumlarda söz konusudur. Ancak kontrolsüz anjiogenez, diyabetik retinopati, ateroskleroz, kronik inflamasyon, tümör büyümesi ve metastaz gibi bir çok patolojik durumdan sorumludur. Anjiogenez, endotel hücrelerin farklılaşması, göçü ve çoğalması ile seyreden oldukça karmaşık bir işlemdir (60,75,77,81).

Tümörler yeni damar yapımını gerçekleştiremedikleri takdirde etrafındaki damarlardan difüzyonla beslenir ve en fazla 0,5 – 1 cm³ hacme kadar büyüebilirler. Bu hacimden sonra çoğalmaları ve metastaz yapabilmeleri için damarlanmaları gerekir. Tümör ilişkili damarlanma; özel büyüme faktörlerine, endotel hücre reseptörlerinin aktivasyonuna ve endotel hücrelerinin çoğalma kapasiteleri ile buna hizmet eden hücre dışı matriks bileşenlerine bağlıdır. Yeni oluşacak damarlar için ortam sağlanması açısından hücre dışı matriksin yıkımı önemlidir (60,75,77,81).

Damarlanma olayında VEGF (Vasküler Endotelyal Growth Faktör), bFGF (Fibroblast Growth Faktör) veya TGF- β (Transforming Growth Faktör) gibi pro- anjiogenik faktörler görev yapar. Bu faktörler tümör hücreleri veya inflamatuvar hücreler tarafından salgılanırlar (67) (Şekil 2.6-2.7).



Şekil 2.6: MMP'lerin anjiogenez (damarlanma) ile ilişkisi. Salgılanan VEGF, TGF β ve bFGF gibi anjiogenik faktörler endotelial hücrelerin yüzeyindeki hücre yüzey reseptörlerine (Y şeklinde) bağlanır ve reseptörlerin aktivasyonuna sebep olurlar. Endotelial hücrelerin aktivasyonu, MMP'lerin salınmasını, hücre bağlantı moleküllerinin ekspresyonunu dolayısıyla göç ve invazyonu artırır. MMP-2, $\alpha\beta3$ integrine doğrudan bağlanarak integrin sinyallerinin başlamasına sebep olur. MMP-2'nin integrin $\alpha\beta3$ ile olan bu ilişkisi yeni şekillenen damarların yüzeyine enzim yerleşmesi için gereklidir (67).



Şekil 2.7: VEGF veya bFGF tarafından aktive olan endotelial hücreleri yeni kan damarlarının oluşumunda bir kaç adımda görev alırlar. İlk olarak; aktive olan endotelial hücreler matriks metalloproteinazları üretirler. Daha sonra bu enzimler endotelial hücrelerden çevre dokulara salınırlar. Matriks metalloproteinazlar hücre dışı matriksi parçalar. Parçalanmış matriks endotelial hücrelerin göçüne izin verir.

6.5. MMP-2 ve MMP-9 'un Akciğer kanseri ile ilişkisi

Normal akciğerlerde, MMP-2 ve MMP-9 endotelialdan salgılanır. Bununla birlikte, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklarda MMP-2 endotelial, fibroblastlar ve alveolar epitel hücreleri tarafından üretilirken (19), MMP-9 bronş epitel hücreleri, Clara hücreleri, alveolar tip II hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar, nötrofiller, monositler, makrofajlar, eozonofiller ve lenfositler tarafından üretilir (4,14,17).

Kanser olgularında ise, MMP-2 ve MMP-9 fibroblast, inflamatuvar ve stromal hücrelerin (96) yanı sıra akciğerdeki malign hücreler tarafından da üretilir (14,18).

MMP'ler özellikle kanserin ilerlemesinin erken aşamasında önemlidir. MMP ailesinden MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunun baş, boyun, ovaryum, meme, mesane, akciğer ve mide kanseri gibi çeşitli kanserlerde tümör metastazı ile ilişkili olduğu prognoz takibinde etkili bir faktör olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (39,60,116).

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde en çok MMP-2 olmak üzere MMP-9'da eksprese olmaktadır (12,19,39). Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin farklı tiplerinden squamoz hücre karsinomlarında, adenokarsinomlara göre stromal fibroblastlarda MMP-2 ekspresyonunun daha sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (39).

6.6. MMP'lerin metastaz ile olan ilişkisi

MMP'ler 2 farklı mekanizma ile tümör invazyon ve metastazını kolaylaştırır. İlk olarak, proteinaz aktivasyonu kollajen, lamin ve proteoglikanlar gibi hücre dışı matriks makromoleküllerinin yıkımı ile invazyon için fiziksel engelleri kaldırır. İkinci olarak, MMP'ler hücre tutunmasını düzenleme yetenekleri sayesinde hücre dışı matriks boyunca hücrelerin hareketi için hücre-matriks ve hücre-hücre bağlantılarını oluştururlar (83).

6.7. MMP-2 geni C1306T ve MMP-9 geni C1562T polimorfizmleri

MMP-2, C1306T tek nükleotid polimorfizmi, MMP-2 gen promotöründe ki 1306. nükleotit olan C (sitozin)' in, T (Timin)'le yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyon sonucu promotör aktivitesinin önemli düzeyde düştüğü gösterilmiştir (70).

MMP-9 C1562T polimorfizmi gen promotöründe 1562. nükleotit olan C(sitozin)' in, T(Timin)'le yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkar. İn vitro olarak, C (sitozin)' in, T (Timin)' le yer değiştirmesi sonucu, MMP-9 gen promotörünün bu bölgesine bir nüklear proteinin bağlanma kaybının olduğu ve makrofajlarda transkripsiyonel aktivitenin arttığı gösterilmiştir (115).

Çinli akciğer, kolorektal, mide ve oral kanserli hastalarla yapılan çalışmalarda MMP-2 C1306T ve MMP-9 C1562T polimorfizmlerinin önemli olduğunu bildirmişlerdir (16,113,118,119). Bu çalışmaların ikisinde özellikle C1562T polimorfizminde CC genotipinin çok etkili olduğu ileri sürülmüştür (16,113).

7. Doku İnhibitör Metalloproteinazlar (TIMP'ler) ve Görevleri

Doku inhibitör metalloproteinazlar (TIMP'ler), MMP'lerin aktif şekillerini özel olarak inhibe etme yeteneğindeki düşük moleküler ağırlıklı bir protein ailesidir (12,18,20,43,92). Bunlar sayesinde matriks yıkımı ve şekillenmesi arasındaki denge korunur (2).

TIMP'ler, makrofajlar, fibroblastlar ve alveolar epitelyum hücreler tarafından salgılanırlar (39). Trombositlerde, amnion sıvısı, sinovyal sıvı gibi vücut sıvılarında buldukları gösterilmiştir (2).

Akciğer de MMP ve TIMP'ler uyarıya bağlı olarak inflamatuvar hücreler ve bronşial hücreler tarafından da salgılanırlar (39).

Zara bağlı proteinlerle ilişkili olarak hücre yüzeyinde bulunurlar (34,59). TIMP'lerin aktivitesi EGF, TGF- β , IL-1 β , IL-6, retinoik asit, onkostatin, forbol esterleri, sitokinler, temel fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli ajanlarla arttırılabilir (2,7).

MMP'lerin tüm aktif şekli, TIMP'ler tarafından inhibe edilir. Bunun için TIMP'ler MMP'ler ile kompleks oluştururlar ve aktif bölgeye ilaveten karboksi uç bölgesinde bulunan hemopeksin benzeri bölgeyle de etkileşirler (13). Ancak, TIMP'lerin MMP inhibitörü olarak davranışlarının yanında MMP'lerin aktif olmalarında da önemli rol oynarlar (11).

TIMP'lerin özellikle TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyon seviyeleri, kanser aşamaları ile ilişkili olup akciğer adenokarsinoma ilerlemesinde prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir (39).

TIMP-1 ve TIMP-2'nin yüksek oranda eksprese olması, farklı orijinli tümörlerin metastaz oluşumu ve tümör büyümesini azaltırken, ekspresyonunun downregülasyonunun da tümör yayılımını engellediği bildirilmiştir (64).

Doku inhibitör metalloproteinazların TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 olmak üzere 4 çeşidi vardır (3,10,20,62,64,67,69,74,90,105,116) .

TIMP-1:

Bu protein 20 kDa ağırlığındadır. Glikozil gruplarının eklenmesi sonucu aktifleşir. Aktif formu (28,5 kDa) bir siyaloglikoproteindir (2,20,48,53,83,108). Özellikle makrofajlar olmak üzere pekçok hücre tarafından üretilir ve salgılanır (2,108).

TIMP-1, tüm aktifleşmiş kollejenazları inhibe etme yeteneğindedir, Özellikle MMP-9'u inhibe eder. Deneysel çalışmalarla, TIMP-1'in tümör tarafından teşvik edilen anjiogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. TIMP-1 seviyesinin artmasının invazyon ve metastazın azalması ile bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (2,108).

TIMP-2:

TIMP-2, 21 kDa glikozillenmemiş bir proteindir (20,25,39,108). TIMP-1 ile homolog özellik gösteren 12 sistein rezidüsü vardır (2). TIMP-1 ve TIMP-2 nin

aminoasit diziliŒi % 40 oranında benzerdir (64). Tümör büyümesi ve invazyonunu baskılayıcı etkiye sahiptir (108)

MMP-2'nin aktifleŒmesinde görev almasına raĒmen, yüksek konsantrasyonlarda, proMMP-2'nin aktivasyonunu önler (19).

TIMP-3:

TIMP-3, 24 kDA 'bir protein olup heparan sülfat içeren proteoglikanlara baĒlanarak hücre dıŒı matrikse dahil olur. TIMP-3, TIMP-1 ve TIMP-2'den farklıdır. Sadece % 25'lik amino asit dizisi homoloji gösterir. Hem MMP-2 ve hem de MMP-9 'u inhibe eder (19,20,64,108).

TIMP 4:

TIMP-4, proMMP-2'nin hemopeksin domainine baĒlanan ve MT1-MMP'yi inhibe eden 23 kDA'luk bir proteindir (19,25,40,53,64). Son zamanlarda TIMP-4'n MT1-MMP 'nin inhibitörü olduĒu ve böylece MMP-2 aktivasyonunun ideal bir inhibitörü olduĒu bildirilmiŒtir (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

3.1.1. Araştırma Grubu Bireyleri ve Örneklerin Toplanması

Bu çalışma, 2005-2007 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına akciğer kanseri şüphesi ile başvuran 280 kişi ile kontrol amaçlı kullanılan 20 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 300 kişi de yapıldı (Tablo 3.1). Bronkoskopi sonrası akciğer kanseri teşhisi konan 200 kişi [yaş ortalaması 61,13±9,09, (188 erkek, 12 kadın)] hasta grubu, kanser teşhisi konmayan 80 kişi [yaş ortalaması 61,61±1,04, (74 erkek, 6 kadın)] ve 20 sağlıklı [yaş ortalaması 58,75±2,18, (erkek)] kişi olmak üzere 100 kişi ile kontrol grubu oluşturuldu.

Tablo 3.1. Akciğer kanserli hasta alt grupları ve kişi sayıları

Çalışma Grupları	Hasta Sayısı
Hasta Alt Grupları	(n)
1. Küçük hücreli Akciğer kanseri	50
2. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	150
a) Squamoz hücreli karsinom	90
b)Adenokarsinom	60
Toplam	200
Kontrol	
1. Bronkoskopi yapılan	80
2. Bronkoskopi yapılmayan	20
Toplam	100
Genel Toplam	300

Çalışmaya alınan bireylerden toplam 300 periferik kan örneği alındı. Kan örnekleri bronkoskopiye girenlerden bronskopiye girmeden önce, 20 sağlıklı kişiden ise sabah aç karnına DNA ve RNA izolasyonu yapılmak üzere 2 ayrı EDTA'lı vacutainer tüpe 3'er ml olacak şekilde alındı. Tüpler buz içine konarak taşındı ve ilk yarım saat içinde, 3000 g'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve kan hücreleri ayrıldı. Plazma MMP-2 ve MMP-9 enzim düzeylerini ELİSA yöntemi ile ölçmek üzere - 80 °C'de saklandı.

Elde edilen DNA'lardan MMP-2 C1306T ve MMP-9 C1562T polimorfizmleri, RNA'lardan ise MMP-2, MMP-9 ve TIMP 1,2,3,4'ün ekspresyonları belirlendi

Örneklerin kişisel özellikleri (**Tablo 3.2**) ve bazı rutin parametreleri (**Tablo 3.3**) belirlendi. Gerekli bilgiler kişilerin kendilerinden alındı.

Tablo 3.2. Çalışma örneklerinin değerlendirmeye alınan kişisel özellikleri

Cinsiyet
Yaş
Kilo
Kilo kaybı
Asbestle temas
Sigara
Alkol
Kalp hastalığı (Kalp ilacı kullanan)
Şeker hastalığı (Diyabet ilacı kullanan)
Hipertansiyon (Hipertansiyon ilacı kullanan)
KOAH
Astım
Pnömoni
Bronşit
Aile hikayesi (1. Derece akrabalarında kanser olan)

Tablo 3.3. Çalışma örneklerinde rutin olarak değerlendirilmeye alınan parametreler

Parametreler	Birimi
Nötrofil	(%)
Absolü nötrofil	(10 ³ /ul)
Lenfosit	(%)
Absolü Lenfosit	(10 ³ /ul)
Monosit	(10 ³ /ul)
Eozonofil	(%)
Absolü Eozonofil	(10 ³ /ul)
Bazofil	(%)
Absolü Bazofil	(10 ³ /ul)
Sedim	(mm/hr)
WBC	(10 ³ /ul)
Hgb	(g/dl)
Hct	(%)
Rbc	(10 ⁶ /ul)
MCV	(fl)
MCH	(pg)
MCHC	(g/dl)
RDW	(%)
PLT	(10 ³ /ul)
MPV	(fl)
PCT	%
PTZ	(sec)
ALT	(U/L)
AST	(U/L)
Total Protein	(g/dl)
HDL-C	(mg/dl)
Albumin	(g/dl)
LDH	(U/L)
D.Bilirubin	(mg/dl)
T.Bilirubin	(mg/dl)
Na	(mEg/l)
Ca	(mg/dl)
P	(mg/dl)
Amilaz	(U/L)
HsCRP	(mg/L)
Cl	(mEg/l)
Kreatinin	(mg/dl)
Ürik asit	(mg/dl)
Trigliserit	(mg/dl)
Kolesterol	(mg/dl)
BUN	(mg/dl)
K	(mEg/l)

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

1. Buzdolabı
2. Soğutmalı santrifüj
3. Shakerli su banyosu
4. Su banyosu
5. Hassas terazi
6. PH metre
7. Manyetik karıştırıcı
8. Vorteks
9. Spektrofotometre
10. Derin dondurucu
11. Mikro dalga fırın
12. Elektroforez için güç kaynağı
13. PCR cihazı (thermall cyclers)
14. UV transilüminatör
15. ELISA Reader (Genel mikropleyt okuyucu)
16. Çeker ocak
17. Otomatik pipet seti

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

1. DNA izlölasyon kiti
2. RNA izölasyon kiti
3. RT-PCR Kiti
4. MMP-2 Enzim Kiti
5. MMP-9 Enzim Kiti
6. 20 nükleotidlik primer çifti (C1306T için)
7. 22 nükleotidlik primer çifti (C1562T için)
8. XspI Restriksiyon Endonükleaz Enzimi
9. Sph I Restriksiyon Endonükleaz Enzimi
10. Taq DNA polimerase
11. HS Taq polimerase

12. PCR buffer (10X)
13. dATP
14. dCTP
15. dGTP
16. dTTP
17. Potasyum klorür (KCl)
18. Tris base
19. HCl
20. Moleküler weight marker (pUC18 DNA Msp I Digest)
21. Agaroz
22. Etidium bromid
23. Borik asit
24. EDTA
25. Loading buffer
26. 2- propanol
27. Absolü etanol
28. Ksilol
29. Pastör Pipeti (plastik)
30. Polypropylen kapaklı tüp (1.5 ml)
31. Polypropylen kapaklı tüp (0.2 ml)
32. EDTA'lı vacutainer tüp (6 ml)
33. Mikropipet ucu (silikonlu 1 ml)
34. Mikropipet ucu (silikonlu 100 µl)
35. Mikropipet ucu (silikonlu 10 µl)
36. Beher
37. Mezür
38. Eldiven (Steril ameliyat)

3.2. Genotip Belirlenmesi

3.2.1. DNA izolasyonu

DNA izolasyonu için, EZ-10 Spin Colon Blood Genomic DNA Minipreps kiti kullanıldı (Biotechnology Department Bio Basic Inc., Markham Ontario, Canada) .

- - 20 °C 'ye konmuş olan kan örneklerinin pellet kısmından 500 µl alındı ve 2 ml viale kondu. 3000 x rpm'de + 4 oC 'de 3 dakika santrifüj edildi. Süpernetant atıldı.
- Pelletin üzerine 800 µl TBP buffer kondu. Yavaşça karıştırıldı. 3000 x rpm'de + 4 oC 'de 3 dakika santrifüj edildi. Süpernetant atıldı.
- Pelletin üzerine tekrar 800 µl TBP buffer kondu. Yavaşça karıştırıldı. 3000 x rpm'de + 4 oC 'de 3 dakika santrifüj edildi. Süpernetant atıldı.
- Pelletin üzerine 500 µl TBM buffer kondu. İyice karıştırıldı. Üzerine 3 µl proteinaz K kondu ve 55 oC'de 30 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra 5000 x rpm'de 2 dakika santrifüj yapıldı. Üzerine 260 µl absolü etanol kondu.
- Bu karışım kit içinde bulunan EZ-10 kolona aktarıldı. 8000 x rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. EZ-10 kolonun altında bulunan toplanma kısmına geçen sıvı atıldı.
- EZ-10 kolon içine 500 µl yıkama solüsyonu kondu ve 8000 x rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. EZ-10 kolonun altında bulunan toplanma kısmına geçen sıvı atıldı.
- EZ-10 kolon içine tekrar 500 µl yıkama solüsyonu kondu ve 8000 x rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. EZ-10 kolonun altında bulunan toplanma kısmına geçen sıvı atıldı.
- EZ-10 kolon, yıkama solüsyonunu tamamen uzaklaştırmak için ilave olarak, 8000 x rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. EZ-10 kolonun altında bulunan toplanma kısmı içine geçen sıvı ile birlikte atıldı.
- EZ-10 kolon yeni bir viale kondu. Tam merkezden olacak şekilde 30-50 µl elüsyon buffer kondu. 50 oC'de 2 dakika inkübe edildi.

- İnkübasyondan sonra vialler 10.000 x rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. EZ-10 kolon atıldı.
- Viale geçen DNA daha sonra PCR işleminde kullanılmak üzere – 20 0C 'de saklandı.

3.2.2. DNA Örneklerinin PCR İle Çoğaltılması

3.2.2.1. MMP-2 genindeki C1306T Mutasyonunu Belirlemek İçin Örneklerin PCR ile Çoğaltılması

Hem hasta, hem de kontrol grubu bireylerinden elde edilen DNA örnekleri aşağıda verilen primer, PCR karışımı ve PCR şartları kullanılarak çoğaltıldı.

Primerler

Sense oligonükleotid primer (primer-1): 5'-CTTCCTAGGCTGGTCCTTACTGA-3'

Antisense oligonükleotid (primer-2): 5'-CTGAGACCTGAAGAGCTAAAGAGCT-3'

PCR Karışımı (Bir örnek için)

Primer 1	5 µl
Primer 2	5 µl
dNTP mix	5 µl
PCR buffer	5 µl
Tris-HCl	5 µl
KCl	5 µl
Taq pol	0,2 µl
H ₂ O (distile)	19 µl
DNA	1 µl

50 µl

PCR Şartları

95 °C de	2dk	} → 35döngü
95 °C de	45 sn denatürasyon	
58°C de	60 sn bağlanma	
72 °C de	1,5 dk uzama	
72 °C de	7 dk son bağlanma	
+4 °C de	bekleme	

3.2.2.2. MMP-9 Genindeki C1562T Mutasyonunu Belirlemek İçin Örneklerin PCR ile Çoğaltılması

Hem hasta, hem de kontrol grubu bireylerinden elde edilen DNA örnekleri aşağıda verilen primer, PCR karışımı ve PCR şartları kullanılarak çoğaltıldı.

Primerler

Sense oligonükleotid primer (primeri-1): 5'-GCCTGGCACATAGTAGGCC-3'

Antisense oligonükleotid primer (primeri -2): 5'- TTCCTAGCCAGCCGGCATC-3'

PCR Karışımı (Bir örnek için)

Primer 1	5 µl
Primer 2	5 µl
dNTP mix	5 µl
PCR buffer	5 µl
Tris-HCl	5 µl
KCl	5 µl
Taq pol	0,2 µl
H ₂ O (distile)	19 µl
DNA	1 µl

	50 µl

PCR Şartları

95 °C de	2 dk	} → 35 döngü
95 °C de	45 sn denatürasyon	
60 °C de	60 sn bağlanma	
72 °C de	1,5 dk uzama	
72 °C de	7 dk son bağlanma	
+4 °C de	bekleme	

3.2.3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimleri İle Kesimi

Restriksiyon endonükleaz uygulamasından önce, her iki mutasyon bakımından tüm örneklerin PCR ürünlerinin çoğaltılma işlemi %2 agaroz jel kullanılarak kontrol edildi.

3.2.3.1. C1306T Polimorfizmini Belirlemek İçin XspI Restriksiyon Endonükleaz İle DNA'ları Kesme Yöntemi:

Her 15 µl PCR ürününe, 9,5 µl distile su, 5 ünit XspI restriksiyon enzimi (Takara Bio. İnc. Shiga, Japan) ve 2,5 µl K+ buffer konarak 37oC sıcak su banyosunda 14 saat inkübe edildi. Kesim işleminden sonra DNA fragmentleri % 2 agaroz jel elektroforez yöntemi ile birbirinden ayrıldıktan sonra, 1 mg/ml etidium bromid ile görünür hale getirilerek CCD kamerada incelendi. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) analizi sonucunda, C1306T mutasyonu için üç farklı genotip belirlendi. Bunlar;

1306 CC homozigot normal (wild type) : (188 bç)

1306 CT heterozigot : (188, 162 bç ve 26 bç)

1306 TT homozigot mutant : (162 bç ve 26 bç)

3.2.3.2. C1562T Polimorfizmini Belirlemek İçin Sph I Restriksiyon Endonükleaz İle DNA'ları Kesme Yöntemi:

Her 15 µl PCR ürününe, 1 ünit Sph I restriksiyon enzimi (Takara Bio. İnc, Shiga, Japan) ve 2,5 µl H+ buffer konarak 37oC sıcak su banyosunda 14 saat inkübe edildi. Kesim işleminden sonra DNA fragmentleri % 4 agaroz jel elektroforez yöntemi ile birbirinden ayrıldıktan sonra 1 mg/ml etidium bromid ile görünür hale getirilerek CCD kamerada incelendi. RFLP analizi sonucunda, C1562T mutasyonu için üç farklı genotip belirlendi. Bunlar;

1562 CC homozigot normal (wild type) : (435 bç)

1562 CT heterozigot : (435,247 ve188 bç)

1562 TT homozigot mutant : (247, 188 bç)

3.2.4. Agaroz Jel Elektroforezi

3.2.4.1. Agaroz Jel Elektroforez Çözeltileri

10 X Tris Borat EDTA (TBE) Buffer

- 108 gr tris base, 50 gr borik asit ve 40 ml 0,5 M EDTA (pH: 8), distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- Manyetik karıştırıcıda karıştırıldı

Etidium bromid (1mg/ml)

- Etidium bromidden, konsantrasyonu 1 mg/ml olacak şekilde distile su ile çözelti hazırlandı.

3.2.4.2. Agaroz Jel Elektroforez Yöntemi

PCR sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için % 2 (C1306T polimorfizmi için) ve % 4 (C1562T polimorfizmi için) agaroz jel hazırlandı ve örnekler agaroz jel elektroforez yöntemine tabi tutuldu.

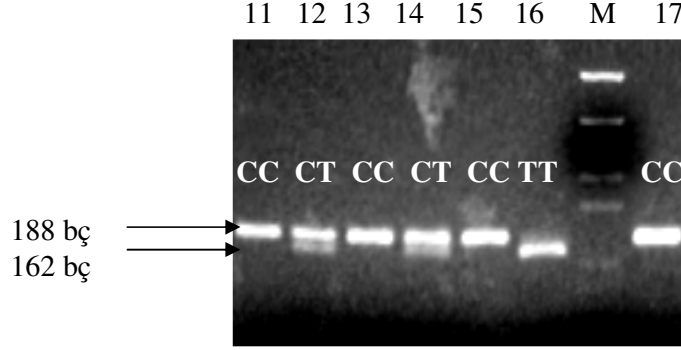
Agaroz Jelin Hazırlanması

- %2 agaroz jel için 1,6 gr, agaroz (Sigma, Saint louis,USA),
- %4 agaroz jel için de 3,2 gr agaroz D (Bio Basic Inc., Markham Ontario, Canada) tartılıp bir beher içerisinde TBE buffer ile 80 ml ye tamamlandı.
- Mikrodalga fırında kaynatıldı
- Fırından çıkarıldıktan sonra üzerine 4 µl etidium bromid konup karıştırıldı.
- Hazırlanan jel, jel dökme kalıbına döküldü.
- Jel donduktan sonra üzeri 1 X TBE Buffer ile dolduruldu
- 14 µl PCR ürünü alınıp 3 µl loading buffer ile karıştırıldı ve jeldeki kuyucuklara yüklendi.
- Kuyucuklardan birine marker (pUC18 DNA Msp I Digest, Sigma, Missourui,USA) yüklendi.
- Yükleme işlemi bittikten sonra elektrodlar yerleştirilerek 130 voltta yaklaşık 2 saat yürütüldü.

3.2.4.3. Değerlendirme

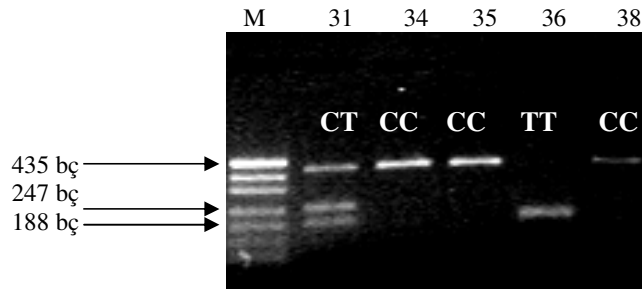
- Agaroz jele yüklenen PCR ürünlerinin elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra, jel CCD kamera altında incelenerek fotoğrafı çekildi. Görüntüler, Labworks Software programına yüklenerek bilgisayarda değerlendirildi.

C1306T PCR ürünlerinin değerlendirilmesi:



Şekil 3.1: MMP-2 'e ait gen bölgesinin XspI restriksiyon enzimi ile kesimi sonucu oluşan DNA fragmentlerinin jel görüntüsü. M: Marker, 10,12,14 numaralı örnekler heterozigot mutant (CT), 9,11,13,15,17,18. örnekler homozigot normal (CC), 16. örnek ise homozigot mutant (TT) olarak belirlendi.

C1562T PCR ürünlerinin değerlendirilmesi:



Şekil 3.2: MMP-9 'a ait gen bölgesinin SphI restriksiyon enzimi ile kesimi sonucu oluşan DNA fragmentlerinin jel görüntüsü. M: Marker, 31 numaralı örnek heterozigot mutant (CT), 34,35,38 numaralı örnekler homozigot normal (CC), 36 numaralı örnek homozigot mutant (TT) olarak belirlendi.

3.2.5. RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu için BDtract™ RNA isolation (Maxim Biotech, Inc. San Francisco, USA) kiti kullanıldı.

- -20 °C 'ye konmuş olan kan örneklerinin pellet kısmından 100 µl alındı ve 2 ml viale kondu, üzerine 400 µl RS1 solüsyonu ilave edildi. Tüpler birkaç kez alt üst edildi.
- Bu karışımın üzerine 150 µl soğuk RS2 solüsyonu kondu ve birkaç kez pipetleme yapıldı.
- Bu karışımın üzerine 350 µl kloroform kondu ve 5 dakika buz içerisinde bekletildi.
- Vialler + 4 °C 'de 12.000 x g'de 5 dakika santriüj edildi.
- Sıvı faz yeni bir viale kondu ve üzerine 650 µl soğuk izopropanol ilave edildi.
- Vialler + 4 °C 'de 12.000 x g'de 15 dakika santriüj edildi.
- RNA vialin alt kısmında beyaz bir pellet şeklinde görüldü.
- Süpernetant uzaklaştırıldı ve RNA pelleti % 75 etanol ile yıkandı.
- RNA pelleti 5-10 dakika vakum altında kurutuldu.
- 10-50 µl DEPC ile muamele edilmiş su kondu.

3.2.6. cDNA eldesi

cDNA eldesi için RT-PCR (RTeasy Reverse Transcription Kit, Maxim Biotech, Inc., San Francisco, USA) kiti kullanıldı.

- Bir viale 4 µl oligo dT primer, 14,5 µl distile su, 2 µl RNA kondu.
- 70 °C'de 5 dak. inkübe edildi. Vial hemen buz üzerine kondu.
- Viale 10 µl 5XRT Buffer, 20 µl dNTP, 0,5 µl RNase inhibitör(130U/µl), 1µl MMV RT(20U/µl) kondu.
- 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

- Bunu takiben 95 0C’de 10 dakika tekrar inkübe edildi ve hemen buz üzerinde soğutuldu.
- Üzerine 50 µl su veya 0,1 x TE buffer kondu.

3.2.7. RT- PCR

Elde edilen cDNA’lardan RT-PCR (Customer MPCR kit for Human MMP gene Set 4, Maxim Biotech,İnc, San Francisco,USA.) ve elektroforez yöntemleri kullanılarak MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonları belirlendi. Bu amaçla aşağıda verilen PCR karışımı ve PCR şartları kullanıldı.

PCR Karışımı (Bir örnek için)

MPCR Primerleri	5 µl
MPCR PCR buffer karışımı	25 µl
H2O (distile)	14,5 µl
Taq pol	5 µl
cDNA	1 µl

	50 µl

PCR Şartları

96 °C de	1 dk] →	2 döngü
65 °C de	45 sn denatürasyon		
94 °C de	1 dk bağlanma] →	35 döngü
67 °C de	2 dk uzama		
70 °C de	10 dk son bağlanma] →	1 döngü
+4 °C de	bekleme		

3.2.8. Agaroz Jel Elektroforezi

3.2.8.1. Agaroz Jel Elektroforez Çözeltileri

10 X Tris Borat EDTA (TBE) Buffer

- 108 gr tris base, 50 gr borik asit ve 40 ml 0,5 M EDTA (pH: 8), distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı.
- Manyetik karıştırıcıda karıştırıldı.

Etidium bromid (1mg/ml)

- Etidium bromidden, konsantrasyonu 1 mg/ml olacak şekilde distile su ile çözelti hazırlandı.

3.2.8.2. Agaroz Jel Elektroforez Yöntemi

RT- PCR sonrası oluşan ürünlerin incelenmesi için % 2 agaroz jel hazırlandı ve örnekler agaroz jel elektroforez yöntemine tabi tutuldu.

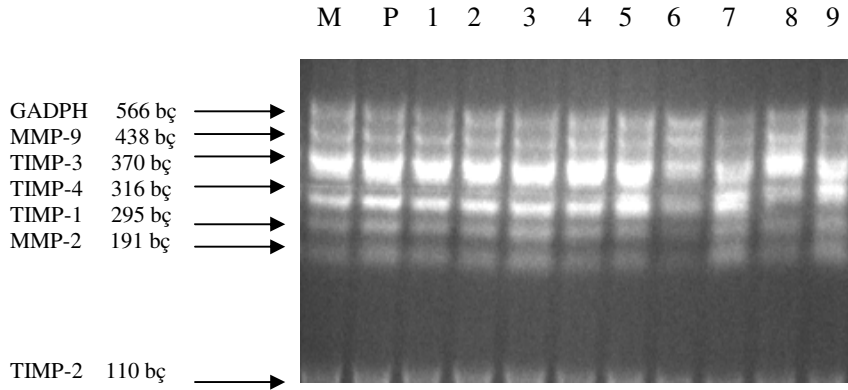
Agaroz Jelin Hazırlanması

- % 2 agaroz jel için 1,6 gr, agaroz (Sigma, Saint Louis, USA), tartılıp bir beher içerisinde TBE buffer ile 80 ml ye tamamlandı.
- Mikrodalga fırında kaynatıldı
- Fırından çıkarıldıktan sonra üzerine 4 µl etidium bromid konup karıştırıldı.
- Hazırlanan jel, jel dökme kalıbına döküldü.
- Jel donduktan sonra üzeri 1 X TBE Buffer ile dolduruldu
- 14 µl PCR ürünü alınıp 3 µl loading buffer ile karıştırıldı ve jeldeki kuyucuklara yüklendi.

- Kuyucuklardan birine marker (MPCR kit for Human MMP genes set 4 markeri, Maxim Biotech,İnc, San Francisco,USA) yüklendi.
- Yükleme işlemi bittikten sonra elektrodlar yerleştirilerek 100 volta yaklaşık 1.5 saat yürütüldü.

3.2.8.3. Değerlendirme

- Agaroz jele yüklenen RT-PCR ürünlerinin elektroforez işlemi tamamlandıktan sonra, jel CCD kamera altında incelenerek fotoğrafı çekildi. Görüntüler, Labworks Software programına yüklenerek bilgisayarda değerlendirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: GADPH, MMP-9, MM-2, TIMP-3, TIMP-4, TIMP-1, MMP-2 ve TIMP-2 ekspresyonunun jel görüntüsü. M: Marker, P: pozitif Kontrol, !,2,3,4,5,6,7,8,9 , Örnekler

3.3. Plazmada MMP-2 ve MMP-9 Düzeyinin Ölçülmesi

Örneklerden alınarak – 80 °C’de saklanan plazmalarda MMP-2 ve MMP-9 Human Biotrak ELİSA system kiti (Amersham Biosciences, Buckinghamshire, England) kullanılarak ölçüldü. Daha önceden – 70 ‘de saklanan plazma örnekleri buz üzerine alındı.

MMP-2 Enzim Aktivite Düzeyi

- Kullanmadan önce kit içindeki tüm solüsyonlar ve mikroplyt stripleri oda sıcaklığına getirildi.
- Örneklerin oda ısına gelmesi beklendi.
- Çalışmada ölçüme başlamadan önce deney solüsyonu, standart, peroksidaz konjugat ve yıkama solüsyonu hazırlandı.

Deney solüsyonu :

- Şişenin tamamı distile su ile yıkanarak, son hacmi 100 ml olacak şekilde mezüre kondu ve alt üst edilerek karıştırıldı.

Standart solüsyonu:

- Şişeye 1 ml distile su ilave edildi ve köpürtmemek şartıyla alt üst edilerek iyice karıştırıldı.

Peroksidaz konjugat

- Şişeye 12 ml distile su ilave edildi ve köpürtmemek şartıyla alt üst edilerek iyice karıştırıldı.

Yıkama solüsyonu:

- Şişenin tamamı distile su ile yıkanarak, son hacmi 500 ml olacak şekilde mezüre kondu ve alt üst edilerek karıştırıldı.

Çalışma standartlarının hazırlanması :

- 24,12,6,3 ve 1,5 ng/ml standartları koymak için 5 polipropilen tüp alındı ve 1, 2, 3, 4, 5 olarak etiketlendi.
- Her bir standart polipropilen tüpüne 500 µl deney solüsyonu kondu.
- Kite verilen stok standarttan (48 ng/ml) 500 µl alınarak 1 nolu (24 ng/ml standart) polipropilen tüpüne kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- 1 nolu tüpten 500 µl alınarak 2 nolu tüpe (12 ng/ml) ilave edildi, Vorteks ile karıştırıldı.
- 2 nolu tüpten 500 µl alınıp, 3 nolu (6 ng/ml) tüpe kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- 3 nolu tüpten 500 µl alınıp, 4 nolu (3 ng/ml) tüpe kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- 4 nolu tüpten 500 µl alınıp, 5 nolu (1,5 ng/ml) tüpe kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- Standartlar bu şekilde hazırlandı.

Yöntem

- 96 kuyucuklu pleytin ilk 5 kuyucuğuna her bir standarttan kendine ait kuyucuğa 100 µl kondu.
- Pleytin diğer kuyularına ölçümü yapılacak örneklerden 100 µl kondu ve pleytin kapağı kapatılarak 2 saat 20-27 °C'de inkübe edildi.
- Bütün kuyular, 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.

- Bütün kuyulara 100 µl peroksidaz konjugat kondu ve pleytin kapağı kapatılarak 1 saat 20-27 °C'de inkübe edildi.
- Bütün kuyular 4 kez yıkama solusyonu ile yıkandı.
- Bütün kuyulara hemen oda sıcaklığındaki 100 µl TMB substratı ilave edildi ve pleytin kapağı kapatılarak 30 dakika 20-27 °C'de inkübe edildi.
- Reaksiyonu durdurmak için bütün kuyucuklara 100 µl 1M sülfirik asit eklendi ve pleyt 30 dakika içinde 450 nm'de Labsystems Multiskan Ex Marka ELİSA cihazı kullanılarak okundu.

MMP-9 Enzim Aktivite Düzeyi

- Örneklerin oda ısısına gelmesi beklendi.
- Çalışmada ölçüme başlamadan önce deney solusyonu, standart, peroksidaz konjugat ve yıkama solusyonu hazırlandı.

Deney solusyonu :

- Şişenin tamamı distile su ile yıkanarak, son hacmi 100 ml olacak şekilde mezüre kondu ve alt üst edilerek karıştırıldı.

Standart solusyonu:

- Şişeye 500 µl distile su ilave edildi ve köpürtmemek şartı ile alt üst edilerek iyice karıştırıldı.

Peroksidaz konjugat

- Şişeye 12 ml distile su ilave edildi ve köpürtmemek şartı ile alt üst edilerek iyice karıştırıldı.

Yıkama solüsyonu:

- Şişenin tamamı distile su ile yıkanarak,son hacmi 500 ml olacak şekilde mezüre kondu ve alt üst edilerek karıştırıldı.

Çalışma standartlarının hazırlanması :

- 64,32,16,8 ve4 ng/ml standartları koymak için 5 polipropilen tüp alındı ve 1, 2, 3, 4, 5 olarak etiketlendi.
- Her bir standart polipropilen tüpüne 250 µl deney solüsyonu kondu.
- Kitte verilen stok standarttan (128 ng/ml) 250 µl alınarak 1 nolu (64 ng/ml standart) tüpe kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- 1 nolu tüpten 250 µl alınarak 2 nolu tüpe (32 ng/ml) ilave edildi, Vorteks ile karıştırıldı.
- 2 nolu tüpten 250 µl alınıp, 3 nolu (16 ng/ml) tüpe kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- 3 nolu tüpten 250 µl alınıp, 4 nolu (8 ng/ml) tüpe kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- 4 nolu tüpten 250 µl alınıp, 5 nolu (4 ng/ml) tüpe kondu, Vorteks ile karıştırıldı.
- Standartlar bu şekilde hazırlandı.

Yöntem

- 96 kuyucuklu pleytin ilk 5 kuyucuğuna her bir standarttan kendine ait kuyucuğa 100 µl kondu.
- Pleytin kuyularına ölçümü yapılacak örneklerden 100 µl kondu
- Bütün kuyulara 100 µl peroksidaz konjugat ilave edildi ve pleytin kapağı kapatılarak 1 saat 20-27 °C'de inkübe edildi.
- Bütün kuyular 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.

- Yıkamayı takiben bütün kuyulara oda sıcaklığındaki 100 µl TMB substratı ilave edildi.
- Pleytin kapağı kapatıldı ve mikropate shaker'da karıştırılarak 30 dakika 20-27 °C'de inkübe edildi.
- Reaksiyonu durdurmak için bütün kuyucuklara 100 µl 1M sülfirik asit eklendi ve pleyt 30 dakika içinde 450 nm'de Labsystems Multiskan Ex Marka ELİSA cihazı kullanılarak okundu.

3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Hastaların ve kontrol grubunun belli özelliklerine göre belirtici istatistikleri (ortalama, standart hata, standart sapma) hesaplandı.

Gruplar arası kişisel özellikler ve genotip dağılımları ve genotip dağılımlarına göre de kişisel özellikler arasındaki karşılaştırmalar X^2 (ki kare) testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında bazı parametre değerleri de bağımsız iki örnek t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Genotip dağılımlarına göre gruplar arasında ve her iki polimorfizm açısından genotiplerin birlikte değerlendirildiği kontrol ve tüm hasta örneklerinin plazma MMP-2 ve MMP-9 enzim düzeyleri bağımsız iki örnek t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Yine kontrol ve tüm hasta grubunda, genotip dağılımlarına göre bazı parametre değerleri bağımsız iki örnek t testi kullanılarak değerlendirildi.

Ayrıca tüm örneklerin MMP-2 ve MMP-9 enzim düzeyleri üzerine kişisel özelliklerin ve parametre değerlerinin karşılaştırılmasında da lojistic regresyon analizi uygulandı.

MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonu da tek yönlü varyans (ANOVA) analizi kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubu olarak kullanılan 20 sağlıklı ve 80 akciğer kanseri olmayan kişinin MMP-2 ve MMP-9 enzim düzeyleri ile MMP-2 C1306T ve MMP-9 C1562T geni alel sıklıkları incelendiğinde akciğer kanseri olmayan kişilerde enzim aktivitesi yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak önemli ($P>0,05$) bulunmadı. Yine alel sıklıklarında fark görülmedi (**Tablo 4.1**). Bu nedenle bu iki grup bundan sonra kontrol grubu olarak ele alındı.

Tablo 4.1. Kontrol grubunda (sağlıklı 20 ve Akciğer Kanseri Olmayan 80 kişi) MMP-2 ve MMP-9 enzim aktiviteleri ile alel sıklıkları.

Parametreler	Yaş	MMP-2 enzimi (ng/ml)	MMP-9 enzimi (ng/ml)	C1306T Genotipleri			Aleller		C1562T Genotipleri			Aleller	
				CC	CT	TT	C	T	CC	CT	TT	C	T
				(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)
kontrol (n=20)	58,75±2,18	21,86±1,44	19,89±0,20	12 60	8 40	0 0	30 79	8 21	17 85	3 15	0 0	37 93	3 7
Kontrol (n=80)	61,61±1,04	23,75±0,7	20,07±0,09	53 66	24 30	3 4	136 82	30 18	50 63	27 33	3 4	127 79	33 21
İSTATİSTİK	t= 1,215 P>0,05	t= 1,174 P>0,05	t= 0,852 P>0,05	t= 1,34 P>0,05					t= 3,83 P>0,05				

Tüm akciğer kanserli hasta grubunda, erkek cisiyete sahip hasta sayısı kadınlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulundu ($P < 0,05$). Yaş dağılımı ve kilo yönünden değerlendirildiğinde kontrol ve tüm hasta grubunda istatistiksel açıdan önemli fark görülmedi ($P>0,05$), (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli ve Küçük hücreli Olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ve evrelerine ait kişisel özellikler

PARAMETRELER				Cinsiyet (E/K)	Yaş	Kilo
KONTROL (n=100)				94/6	61,04±9,44	71,31±1,2
TÜM HASTALAR (n=200)				188/12	61,1±9,09	66,4±0,84
<i>İSTATİSTİK</i>				t=8,48 p<0,05	t=0,08 p>0,05	t=3,34 p>0,05
Hasta Alt Grupları	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri	Squamos	Evre 4	32/3	59,34±1,70	65,12±2,08
			Evre 3B	25/1	61,84±2,0	66,20±3,70
			Evre 3A	33/0	61,97±1,49	67,88±1,70
			Evre 2	8/0	59,70±3,08	65,0±3,0
			<i>İstatistik</i>	$X^2=3,75 P>0,05$	$F= 0,574 P>0,05$	$F=0,279 P>0,05$
		Adenokarsinom	Evre 4	8/2	61,60±2,2	61,80±3,4
			Evre 3B	20/3	59,70±2,07	63,33±1,85
			Evre 3A	10/1	61,45±3,09	69,18±3,20
	Evre 2		4/0	61,50±3,02	70,0±4,30	
	<i>İstatistik</i>	$X^2=1,861 P>0,05$	$F=0,162 P>0,05$	$F= 1,77 P>0,05$		
	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	Evre 4	22/1	61,21±1,83	68,39±2,43	
		Evre 3B	18/1	57,50±3,25	66,12±4,67	
		Evre 3A	8/0	61,75±1,26	68,07±2,52	
		Evre 2	0	0	0	
<i>İstatistik</i>		$X^2= 0,736 P>0,05$	$F=2,252 P>0,05$	$F=0,122 P>0,05$		

(a): Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Kontrol grubuna göre, tüm hasta grubunda asbest teması ($P<0,05$) ve sigara içimi ($P<0,05$), istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunurken, alkol kullanımı ($P>0,05$), kalp hastalığı ($P>0,05$), şeker hastalığı ($P>0,05$), hipertansiyon ($P>0,05$), KOAH ($P>0,05$), astım ($P>0,05$), pnömoni ($P>0,05$), bronşit ($P>0,05$), ve aile hikayesi (1.derece akrabalarda kanser)($P>0,05$) yönünden istatistiksel olarak fark görülmedi (**Tablo 4.3, 4.4**).

Kontrol, tüm akciğer kanserli hasta ve hasta alt gruplarına ait bazı kan parametre değerleri **Tablo 4.5** ve **4.6**'da görülmektedir. Tüm akciğer kanserli hasta grubunda, kontrole göre, eozonofil ($P<0,05$), absolü eozonofil ($P<0,05$), PCT ($P<0,05$) değerleri istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek, absolü nötrofil ($P<0,05$), PTZ ($P<0,05$) önemli düzeyde düşük olarak belirlendi. Diğer kan parametre değerlerinde önemli bir farklılık görülmedi.

Kontrol, tüm akciğer kanserli hasta ve hasta alt gruplarına ait bazı biyokimyasal parametre değerleri **Tablo 4.7** ve **4.8** 'de görülmektedir. Tüm akciğer kanserli hasta grubunda, kontrole göre, AST ($P<0,05$), LDH ($P<0,05$), amilaz ($P<0,05$), HsCRP ($P<0,05$), üre ($P<0,05$) ve K ($P<0,05$) değerleri istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek, Na ($P<0,05$) ve Cl ($P<0,05$) değerleri ise önemli düzeyde düşük olarak belirlendi. Diğer ölçülen parametreler değerlendirildiğinde önemli bir fark görülmedi.

Kontrol, tüm hastalar ve hasta alt gruplarının, MMP-2 C1306T ve MMP-9 C1562T genotip sayı ve yüzdeleri ile alel sayı ve yüzdeleri **Tablo 4.9** ve **4.10**'da görülmektedir. İstatistiksel olarak, kontrol grubu ile hasta grubu arasında MMP-2 C1306T ve MMP-9 C1562T genotip sayı ve yüzde değerleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($P>0,05$). Buna karşılık kontrol grubu ile tüm hasta grubu kendi içinde her iki genotip birden karşılaştırıldığında her iki grupta da genotipler kendi aralarında çok önemli düzeyde farklılık ($P<0,001$) gösterdi. Gruplardaki genotip görülme sıklığı yüksekten düşüğe doğru CC > CT > TT şeklinde belirlendi.

Tablo 4.3. Kontrol ve tüm hastalar ile Küçük Hücreli Olmayan Hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler

KİŞİSEL ÖZELLİKLER	KONTROL		TÜM HASTALAR		İSTATİSTİK	HASTA GRUPLARI ^(a)															
						Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri															
	Squamos								Adenokarsinom												
	Evre 4		Evre 3B			Evre 3A		Evre2		Evre 4		Evre 3B		Evre 3A		Evre 2					
Var	yok	Var	yok	Var	yok	Var	yok	Var	yok	Var	yok	Var	yok	Var	yok						
Asbest (n) (%)	2	98	42	158	$X^2=19,23$ $P<0,05$	6	29	7	19	3	30	1	8	2	8	7	16	1	10	2	6
	2	98	21	79		17	83	26	74	9	91	11	89	20	80	30	70	9	91	25	75
Sigara (n) (%)	28	72	191	9	$X^2=34,05$ $P<0,05$	33	2	25	1	32	1	8	1	9	1	22	1	11	0	7	1
	28	72	95	5		94	6	96	4	96	4	89	11	90	10	95	5	100	0	88	12
Alkol (n) (%)	17	83	45	155	$X^2=19,23$ $P>0,05$	5	30	5	21	12	21	1	8	2	8	4	19	6	5	3	5
	17	83	23	77		15	85	19	81	36	64	11	89	20	80	17	83	54	56	37	63
Kalp h. (n) (%)	4	96	15	185	$X^2=3,77$ $P>0,05$	3	32	2	24	3	30	0	9	0	10	1	22	2	9	0	8
	4	96	8	92		9	91	8	92	9	91	0	100	0	100	4	96	18	82	0	100
Şeker h. (n) (%)	10	90	11	189	$X^2=0,702$ $P>0,05$	1	34	2	24	2	31	0	9	0	10	1	22	0	11	1	7
	10	90	6	94		3	97	8	92	6	94	0	100	0	100	4	96	0	100	12	88
Hipertansiyon (n) (%)	14	86	17	183	$X^2=18,27$ $P>0,05$	3	32	4	22	3	30	0	9	2	8	2	21	1	10	0	8
	14	86	9	91		9	91	15	85	9	91	0	100	20	80	5	95	9	91	0	100
KOAHA (n) (%)	6	94	8	192	$X^2=0,6$ $P>0,05$	2	33	2	24	2	31	0	9	0	10	0	23	1	10	0	8
	6	94	4	96		6	94	8	92	6	94	0	100	0	100	0	100	9	91	0	100
Astum (n) (%)	1	99	2	198	$X^2=0,1$ $P>0,05$	0	35	0	26	0	33	0	9	1	9	1	22	0	11	0	8
	1	99	1	99		0	100	0	100	0	100	0	100	10	90	4	96	0	100	0	100
Pnömoni (n) (%)	1	99	11	189	$X^2=3,56$ $P>0,05$	1	34	4	22	1	32	0	9	0	10	0	23	3	8	0	8
	1	99	6	94		3	97	15	85	4	96	0	100	0	100	0	100	27	73	0	100
Bronşit (n) (%)	2	98	3	197	$X^2=0,98$ $P>0,05$	0	35	3	23	0	33	0	9	0	10	0	23	1	10	0	8
	2	98	2	98		0	100	12	88	0	100	0	100	0	100	0	100	9	91	0	100
Aile hikayesi (n) (%)	15	85	29	171	$X^2=0,13$ $P>0,05$	7	28	3	23	1	32	1	8	1	9	5	18	3	8	2	6
	15	85	15	85		20	80	12	88	4	96	11	89	10	90	22	78	27	73	25	75

(a): Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Tablo 4.4. Kontrol ve tüm hastalar ile Küçük Hücreli Hasta grubuna ait bazı kişisel özellikler

KİŞİSEL ÖZELLİKLER	KONTROL		TÜM HASTALAR		İSTATİSTİK	HASTA GRUPLARI ^(a)								
	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri													
	Evre 4		Evre 3B			Evre 3A		Evre2						
	var	yok	var	yok		Var	yok	Var	yok	Var	yok	Var	yok	
Asbest	(n)	2	98	42	158	$X^2=19,23$	6	22	3	5	4	10	0	0
	(%)	2	98	21	79	$P<0,05$	21	79	37	63	29	71	0	0
Sigara	(n)	28	72	191	9	$X^2=34,05$	28	0	8	0	13	1	0	0
	(%)	28	72	95	5	$P<0,05$	100	0	100	0	93	7	0	0
Alkol	(n)	17	83	45	155	$X^2=19,23$	4	24	3	5	0	14	0	0
	(%)	17	83	23	77	$P>0,05$	14	86	37	63	0	100	0	0
Kalp h.	(n)	4	96	15	185	$X^2=3,77$	3	25	0	8	1	13	0	0
	(%)	4	96	8	92	$P>0,05$	11	89	0	100	7	93	0	0
Şeker h.	(n)	10	90	11	189	$X^2=0,702$	2	26	0	8	2	12	0	0
	(%)	10	90	6	94	$P>0,05$	7	93	0	100	14	86	0	0
Hipertansiyon	(n)	14	86	17	183	$X^2=18,27$	1	27	0	8	1	13	0	0
	(%)	14	86	9	91	$P>0,05$	4	96	0	100	7	93	0	0
KOAH	(n)	6	94	8	192	$X^2=0,6$	1	27	0	8	0	14	0	0
	(%)	6	94	4	96	$P>0,05$	4	96	0	100	0	100	0	0
Astım	(n)	1	99	2	198	$X^2=0,1$	0	28	0	8	0	14	0	0
	(%)	1	99	1	99	$P>0,05$	0	100	0	100	0	100	0	0
Pnömoni	(n)	1	99	11	189	$X^2=3,56$	0	28	1	7	1	13	0	0
	(%)	1	99	6	94	$P>0,05$	0	100	12	88	7	93	0	0
Bronşit	(n)	2	98	3	197	$X^2=0,98$	0	28	0	8	0	14	0	0
	(%)	2	98	2	98	$P>0,05$	0	100	0	100	0	100	0	0
Aile hikayesi	(n)	15	85	29	171	$X^2=0,13$	1	27	0	8	5	9	0	0
	(%)	15	85	15	85	$P>0,05$	4	96	0	100	36	64	0	0

(a): Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.5. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait Kan değerleri

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm Hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI									
				Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri									
				Squamoz				İST.	Adenokarsinom				İST.
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre2		Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	
Nötrofil (%)	66,10±1,2	69,60±0,87	t=2,25 p>0,05	68,33±1,55	69,28±2,0	65,36±3,32	70,42±2,7	F=0,60 P>0,05	70,98±2,84	69,26±3,16	69,72±2,77	67,95±2,99	F= 0,093 P>0,05
Absolü nötrofil (10 ³ /ul)	6,80±0,4	6,62±0,16	t=0,408 p<0,05	6,45±0,34	6,06±0,29	6,84±0,65	6,86±0,47	F=0,48 P>0,05	5,96±0,49	6,45±0,34	6,17±0,45	6,29±0,59	F= 0,237 P>0,05
Lenfosit (%)	28,0±4,06	26,69±2,85	t=0,26 p>0,05	22,95±1,24	22,52±1,38	33,34±12,13	24,17±2,4	F=0,48 P>0,05	22,88±3,50	21,24±1,68	59,12±36,11	28,3±2,0	F= 1,30 P>0,05
Absolü Lenfosit (10 ³ /ul)	3,64±0,53	3,54±0,15	t=0,22 p>0,05	3,67±0,39	3,53±0,46	3,41±0,39	4,23±0,67	F=0,340 P>0,05	2,71±0,42	3,37±0,39	3,82±0,98	3,21±0,83	F= 0,45 P>0,05
Monosit (10 ³ /ul)	6,0±0,3	5,80±0,25	t=0,49 p>0,05	3,67±0,38	3,52±0,46	3,41±0,39	47,2±0,67	F=0,22 P>0,05	5,45±1,16	5,10±0,70	5,95±1,3	2,61±0,92	F= 1,5 P>0,05
Eozonofil (%)	2,14±0,16	2,32±0,14	t=0,814 p<0,05	2,18±0,37	2,43±0,4	2,70±0,37	3,8±0,99	F=1,42 P>0,05	1,45±0,29	2,09±0,37	1,97±0,51	2,20±0,87	F= 0,37 P>0,05
Absolü Eozonofil (10 ³ /ul)	0,34±0,04	0,66±0,05	t=4,68 p<0,05	0,73±0,13	0,64±0,13	0,79±0,13	0,77±0,33	F=0,18 P>0,05	0,57 ±0,24	0,45 ±0,12	0,62±0,23	0,49 ±0,24	F= 0,21 P>0,05
Bazofil (%)	0,48±0,04	0,40±0,02	t=1,78 p>0,05	0,41±0,067	0,36±0,03	0,40±0,035	0,4±0,07	F=0,23 P>0,05	0,46±0,15	0,38±0,05	0,36±0,08	0,4±0,10	F= 0,22 P>0,05
Absolü Bazofil (10 ³ /ul)	0,02±0,005	0,11±0,04	t=1,20 p>0,05	0,07±0,016	0,05±0,015	0,06±0,015	0,07±0,04	F=0,46 P>0,05	1,05±0,10	0,05±0,026	0,05±0,020	0,05±0,02	F=1,47 P>0,05
Sedim (mm/hr)	13,40±3,12	16,0±2,03	t=0,73 p>0,05	13,4±4,81	8,6±4,58	10,36±4,02	0,0±0,0	F=0,78 P>0,05	33,8±11,82	17,5±5,83	43,55±13,3	21,38±10,18	F=1,69 P>0,05

Tablo 4.5. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait Kan değerleri (devam)

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm Hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI									
				Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri									
				Squamos				İST.	Adenokarsinom				İST.
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre2		Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	
WBC (10 ³ /ul)	10088±502,2	11179±566,2	t=1,24 p>0,05	13788±2899	9996±529	11154±809	11500±824	F=0,718 P>0,05	8190±793	11704±1045	9136±930	9287±1438	F= 2,166 P>0,05
Hgb (g/dl)	13,78±0,2	13,17±0,13	t=2,78 p>0,05	13,0±0,32	13,15±0,34	13,30±0,28	12,30±0,43	F=0,775 P>0,05	13,48±0,43	13,16±0,37	12,72±0,46	12,97±0,72	F= 0,364 P>0,05
Hct (%)	41,06±0,52	39,2±0,4	t=2,8 p>0,05	38,30±0,88	39,50±0,98	40,20±0,55	38,0±1,24	F=1,207 P>0,05	40,75±1,43	37,67±1,92	38,57±1,27	38,41±2,10	F= 0,425 P>0,05
Rbc (10 ⁶ /ul)	4,7±0,05	4,76±0,11	t=0,35 p>0,05	4,58±0,08	4,70±0,75	4,67±0,078	4,98±0,08	F=1,96 P>0,05	4,82±0,15	4,53±0,10	4,60±0,16	4,75±0,18	F= 0,82 P>0,05
MCH (pg)	28,72±0,38	30,65±1,53	t=0,6 p>0,05	86,62±1,03	88,32±1,41	84,20±2,54	88,20±2,29	F=0,95 P>0,05	85,89±2,98	89,08±1,35	89,47±2,09	87,56±3,10	F= 0,53 P>0,05
MCHC (g/dl)	33,3±0,2	33,2±0,22	t=0,88 p>0,05	38,16±9,20	29,78±0,44	28,89±0,50	29,40±0,77	F=0,62 P>0,05	27,05±1,20	30,02±0,54	29,55±0,88	28,06±1,15	F= 2,67 P>0,05
RDW (%)	14,2±0,22	14,0±0,1	t=0,27 p>0,05	33,27±0,23	33,54±0,26	33,86±0,22	33,62±0,50	F=1,16 P>0,05	33,0±0,30	32,06±1,21	30,60±2,64	34,16±0,40	F= 0,66 P>0,05
PLT (10 ³ /ul)	299600±12257	350194±8057	t=3,53 p>0,05	342966±22984	343600±20098	348151±20303	379555±34476	F=2,51 P>0,05	313200±3971	369166±26816	324454±29679	395625±42852	F= 1,03 P>0,05
MPV (fl)	7,73±0,11	7,37±0,07	t=2,70 p>0,05	7,40±0,18	7,08±0,33	7,35±0,16	7,20±0,20	F=0,35 P>0,05	6,96±0,23	7,53±0,24	7,98±0,35	7,1±0,48	F= 1,74 P>0,05
PCT (%)	0,28±0,01	0,33±0,01	t=3,12 p<0,05	0,40±0,03	0,34±0,33	0,33±0,03	0,34±0,56	F=0,85 P>0,05	0,31±0,05	0,34±0,028	0,24±0,03	0,31±0,056	F= 1,21 P>0,05
PTZ (sec)	12,94±0,16	11,89±0,14	t=4,76 p<0,05	12,0±0,37	11,48±0,38	11,45±0,37	11,93±0,60	F=0,52 P>0,05	11,75±0,69	11,64±0,3	12,08±0,7	11,66±0,74	F= 0,14 P>0,05
PT	14,1±0,15	13,6±0,12	t=2,55 p>0,05	13,66±0,27	14,30±0,36	13,66±0,20	13,5±0,28	F=1,33 P>0,05	13,37±0,51	13,28±0,28	13,29±0,32	14,34±1,79	F=0,46 P>0,05

Tablo 4.6. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin evrelerine ait Kan değerleri

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm Hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI ^(a)				
				Küçük Hücreli Akciğer Kanseri				
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	İstatistik
Nötrofil (%)	66,10±1,20	69,6±0,87	t=2,25 p>0,05	72,72±2,09	76,01±2,93	73,09±2,90	0	F=0,329 P>0,05
Absolü nötrofil (10 ³ /ul)	6,80±0,40	6,62±0,16	t=0,408 p<0,05	8,07±0,48	6,67±0,60	6,19±0,57	0	F=3,570 P>0,05
Lenfosit (%)	28,0±4,06	26,69±2,85	t=0,26 p>0,05	20,58±1,70	22,83±2,93	27,36±2,42	0	F=2,784 P>0,05
Absolü Lenfosit (10 ³ /ul)	3,64±0,53	3,54±0,15	t=0,22 p>0,05	3,48±0,52	3,83±0,90	3,79±0,52	0	F=0,107 P>0,05
Monosit (10 ³ /ul)	6,0±0,30	5,80±0,25	t=0,49 p>0,05	5,39±0,68	6,91±1,06	6,47±1,07	0	F=0,751 P>0,05
Eozonofil (%)	2,14±0,16	2,32±0,14	t=0,814 p<0,05	2,38±0,52	1,80±0,40	2,39±0,47	0	F=0,254 P>0,05
Absolü Eozonofil (10 ³ /ul)	0,34±0,04	0,66±0,05	t=4,68 p<0,05	0,73±0,20	0,58±0,23	0,57±0,15	0	F=0,200 P>0,05
Bazofil (%)	0,48±0,04	0,40±0,02	t=1,78 p>0,05	0,43±0,09	0,43±0,07	0,54±0,10	0	F=0,328 P>0,05
Absolü Bazofil (10 ³ /ul)	0,02±0,005	0,11±0,04	t=1,2 p>0,05	0,08±0,01	0,05±0,01	0,08±0,02	0	F=0,700 P>0,05
Sedim (mm/hr)	13,4±3,12	16,0±2,03	t=0,73 p>0,05	13,56±4,60	9,37±7,68	13,14±10,28	0	F=0,757 P>0,05

(a): Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.6. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin evrelerine ait Kan değerleri (devam)

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm Hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI ^(a)				
				Küçük Hücreli Akciğer Kanseri				
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	İstatistik
WBC (10 ³ /ul)	10088±502,2	11179±566,2	t=1,24 p>0,05	11139,13±711,05	11800,00±1269,98	10380,71±1071,51	0	F=0,413 P>0,05
Hgb (g/dl)	13,78±0,2	13,17±0,13	t=2,78 p>0,05	13,67±0,46	12,95±0,62	13,42±0,45	0	F=0,393 P>0,05
Hct (%)	41,06±0,52	39,20±0,40	t=2,8 p>0,05	40,21±1,40	39,02±1,78	39,78±1,25	0	F=0,123 P>0,05
Rbc (10 ⁶ /ul)	4,70±0,05	4,76±0,11	t=0,35 p>0,05	5,63±0,92	4,54±0,17	4,61±0,18	0	F=0,592 P>0,05
MCH (pg)	28,72±0,38	30,65±1,53	t=0,6 p>0,05	29,40±0,78	29,67±0,76	28,40±1,82	0	F=0,255 P>0,05
MCHC (g/dl)	33,3±0,2	33,2±0,22	t=0,88 p>0,05	33,48±0,41	33,56±0,32	34,27±0,29	0	F=1,098 P>0,05
RDW (%)	14,20±0,22	14,0±0,10	t=0,27 p>0,05	13,81±0,24	14,21±0,86	13,40±0,35	0	F=0,761 P>0,05
PLT (10 ³ /ul)	299600±12257	350194±8057	t=3,53 p>0,05	352695,65±21991,44	379750,00±29932,51	338642,86±28924,61	0	F=0,404 P>0,05
MPV (fl)	7,73±0,11	7,37±0,07	t=2,70 p>0,05	7,30±0,14	7,22±0,39	7,70±0,32	0	F=0,949 P>0,05
PCT (%)	0,28±0,01	0,33±0,01	t=3,12 p<0,05	0,37±0,04	0,23±0,04	0,28±0,02	0	F=0,154 P>0,05
PTZ (sec)	12,94±0,16	11,89±0,14	t=4,76 p<0,05	12,41±0,46	12,00±0,64	12,79±0,63	0	F=0,337 P>0,05
PT	14,1±0,15	13,6±0,12	t=2,55 p>0,05	13,54±0,27	12,80±0,43	14,17±0,50	0	F=2,143 P>0,05

(a): Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.7. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait bazı Biyokimyasal Parametreler

Parametreler	Kontrol n= 100	Tüm hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI									
				Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri									
				Squamos				İST.	Adenokarsinom				İST.
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre2		Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	
AST (U/L)	28,20±2,24	22,30±0,71	t= 1,82 p>0,05	27,28±2,38	25,52±2,39	41,36±12,9	23,70±4,68	F=0,88 P>0,05	27,90±3,02	21,88±1,68	26,64±3,27	29,38±4,45	F= 1,75 P>0,05
ALT (U/L)	31,60±1,20	37,70±2,50	t=2,20 p<0,05	33,30±2,97	40,48±6,57	52,21±12,69	31,0±8,08	F=1,67 P>0,05	37,50±6,14	33,13±3,57	32,64±3,88	37,38±5,20	F= 0,28 P>0,05
T.Protein (g/dl)	7,50±0,11	7,30±0,07	t=1,67 p>0,05	7,33±0,16	7,30±0,23	7,30±0,13	7,12±0,35	F=0,10 P>0,05	7,85±0,29	7,37±0,29	7,17±0,30	7,32±0,46	F= 0,58 P>0,05
HDL-C (mg/dl)	54,10±1,30	79,20±26,40	t=0,67 p>0,05	51,42±3,32	52,44±3,26	54,90±2,60	45,10±6,14	F=0,82 P>0,05	59,30±2,47	51,91±3,42	51,36±4,99	72,30±65,9	F= 2,04 P>0,05
Albumin (g/dl)	4,48±0,04	3,97±0,04	t=7,43 p<0,05	3,98±0,12	3,96±0,58	3,88±0,1	3,97±0,32	F=0,135 P>0,05	3,97±0,09	4,04±0,14	4,08±0,24	3,64±0,27	F= 0,820 P>0,05
LDH (U/L)	383,80±11,40	524,80±18,90	t=6,38 p<0,05	479,30±29,57	455,10±34,70	564,90±74,30	522,30±28,0	F=0,85 P>0,05	683,30±134,10	490,08±34,18	477,18±39,50	649,75±142,25	F= 1,83 P>0,05
D.Bilirubin (mg/dl)	0,30±0,05	0,22±0,02	t=1,2 p>0,05	0,22±0,03	0,20±0,03	0,18±0,02	0,25±0,07	F=0,54 P>0,05	0,23±0,04	0,41±0,22	0,19±0,046	0,19±0,02	F= 0,36 P>0,05
T.Bilirubin (mg/dl)	0,83±0,08	0,92±0,09	t=0,63 p>0,05	0,73±0,03	1,08±0,33	0,91±0,26	0,75±0,06	F=0,45 P>0,05	0,73±0,06	1,04±0,35	0,75±0,064	0,9±0,09	F= 0,23 P>0,05
Na (mEq/l)	139,60±0,91	132,80±2,12	t=2,96 p<0,05	140,60±1,30	134,80±5,50	139,90±0,98	138,50±1,0	F=0,83 P>0,05	123,30±13,90	132,26±5,82	124,84±12,1	137,75±1,45	F= 0,42 P>0,05
Ca (mg/dl)	9,45±0,06	9,99±0,51	t=0,75 p>0,05	9,49±0,15	9,23±0,31	9,7±0,16	9,73±0,31	F=0,96 P>0,05	9,62±0,08	9,54±0,16	18,58±9,14	9,54±0,32	F= 1,25 P>0,05
P (mg/dl)	3,97±0,08	3,78±0,06	t=1,85 p>0,05	3,64±0,13	3,69±0,13	3,69±0,12	4,0±0,26	F=0,85 P>0,05	3,57±0,15	3,80±0,12	3,97±0,23	3,59±0,26	F= 0,91 P>0,05
Amilaz (U/L)	67,90±2,10	76,50±2,50	t=2,61 p<0,05	76,69±7,26	72,80±7,05	85,50±6,34	76,80±9,40	F=0,61 P>0,05	91,80±14,65	74,99±7,88	57,46±8,34	50,12±7,65	F= 2,58 P>0,05
HsCRP (mg/L)	8,18±0,93	8,61±0,53	t=0,39 p<0,05	7,69±1,44	8,31±1,03	7,78±1,18	8,73±3,05	F=0,07 P>0,05	7,94±1,44	8,36±1,61	13,07±4,0	8,76±1,48	F= 0,92 P>0,05

Tablo 4.7. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait bazı Biyokimyasal Parametreler (Devam)

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI ^(a)									
				Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri									
				Squamoz				İST.	Adenokarsinom				İST.
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre2		Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	
Cl (mEg/l)	101,0±1,09	95,60±1,53	t=2,88 <u>p<0,05</u>	101,50±0,70	94,40±5,22	101,90±1,02	96,70±2,52	F=1,76 P>0,05	92,80±8,79	97,08±3,64	93,64±8,2	102,0±1,58	F= 0,35 P>0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,05	0,87±0,03	t=0,61 p>0,05	0,99±0,16	0,80±0,04	0,86±0,04	0,90±0,08	F=0,55 P>0,05	0,79±0,03	0,90±0,05	0,87±0,07	0,89±0,10	F= 0,54 P>0,05
Ürik asit (mg/dl)	6,06±0,16	6,20±0,20	t=0,49 <u>p<0,05</u>	6,61±0,41	7,04±0,58	5,97±0,33	8,50±2,30	F=1,86 P>0,05	5,92±0,46	4,94±0,36	5,33±0,79	4,49±0,53	F= 1,01 P>0,05
Trigliserit (mg/dl)	171,10±9,60	166,10±6,09	t=0,45 p>0,05	174,0±17,30	188,20±22,0	178,50±14,70	149,60±20,0	F=0,376 P>0,05	158,40±18,3	158,29±13,4	160,55±9,8	117,63±18,03	F= 1,19 P>0,05
T.kolesterol (mg/dl)	187,40±4,28	179,0±6,15	t=0,67 p>0,05	177,90±8,25	171,90±9,40	166,20±8,0	145,0±13,80	F=1,26 P>0,05	182,0±16,90	235,42±43,0	160,18±14,80	165,25±23,40	F= 0,89 P>0,05
Bun (mg/dl)	15,16±0,74	16,70±0,78	t=1,23 p>0,05	14,40±0,60	18,10±3,57	16,70±1,52	13,95±0,83	F=0,76P >0,05	12,60±1,40	16,12±1,24	19,45±2,82	10,70±1,09	F= 3,7 P>0,05
K (mEg/l)	5,66±0,94	10,80±1,78	t=2,5 <u>p<0,05</u>	4,58±0,07	13,50±6,41	4,60±0,10	4,35±0,23	F=1,93 P>0,05	15,22±10,54	8,53±4,11	13,40±9,20	4,26±0,44	F= 0,4 P>0,05

Tablo 4.8. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin evrelerine ait bazı Biyokimyasal Parametreler

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm Hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI ^(a)				
				Küçük Hücreli Akciğer Kanseri				
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	İstatistik
AST (U/L)	28,20±2,24	22,30±0,71	t= 1,82 p>0,05	26,21±1,85	22,37±3,16	23,35±2,76	0	F=0,691 P>0,05
ALT (U/L)	31,60±1,20	37,70±2,50	t=2,20 p<0,05	37,91±3,73	34,37±4,78	31,14±5,60	0	F=0,604 P>0,05
T.Protein (g/dl)	7,50±0,11	7,30±0,07	t=1,67 p>0,05	7,28±0,20	6,56±0,63	7,54±0,24	0	F=1,880 P>0,05
HDL-C (mg/dl)	54,10±1,30	79,20±26,40	t=0,67 p>0,05	52,60±3,65	54,37±2,49	49,50±3,92	0	F=0,298 P>0,05
Albumin (g/dl)	4,48±0,04	3,97±0,04	t=7,43 p<0,05	4,03±0,15	4,22±0,21	3,95±0,16	0	F=0,386 P>0,05
LDH (U/L)	383,80±11,40	524,80±18,90	t=6,38 p<0,05	524,73±37,61	447,50±82,68	567,42±68,54	0	F=0,787 P>0,05
D.Bilirubin (mg/dl)	0,30±0,05	0,22±0,02	t=1,2 p>0,05	0,21±0,01	0,22±0,06	0,15±0,02	0	F=1,645 P>0,05
T.Bilirubin (mg/dl)	0,83±0,08	0,92±0,09	t=0,63 p>0,05	0,69±0,04	1,64±1,05	0,74±0,07	0	F=1,870 P>0,05
Na (mEq/l)	139,60±0,91	132,80±2,12	t=2,96 p<0,05	116,84±10,89	108,13±22,65	140,42±1,63	0	F=1,620 P>0,05
Ca (mg/dl)	9,45±0,06	9,99±0,51	t=0,75 p>0,05	9,25±0,11	8,67±1,07	9,91±0,31	0	F=1,947 P>0,05
P (mg/dl)	3,97±0,08	3,78±0,06	t=1,85 p>0,05	3,93±0,12	4,50±0,88	3,55±0,19	0	F=1,636 P>0,05
Amilaz (U/L)	67,90±2,10	76,50±2,50	t=2,61 p<0,05	81,52±8,42	78,62±6,74	74,50±6,63	0	F=0,194 P>0,05
HsCRP (mg/L)	8,18±0,93	8,61±0,53	t=0,39 p<0,05	10,43±1,94	7,07±1,41	8,04±1,47	0	F=0,780 P>0,05

(a): Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.8. Kontrol ve tüm hasta grubu ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin evrelerine ait Biyokimyasal Parametreler (Devam)

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm Hastalar n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI ^(a)				
				Küçük Hücreli Akciğer Kanseri				
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	İstatistik
Cl (mEg/l)	101,0±1,10	95,60±1,53	t=2,88 p<0,05	80,13±7,49	80,35±15,52	97,92±2,21	0	F=1,487 P>0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,05	0,87±0,03	t=0,61 p>0,05	0,84±0,06	0,84±0,10	0,84±0,06	0	F=1,442 P>0,05
Ürik asit (mg/dl)	6,06±0,16	6,20±0,20	t=0,49 p<0,05	6,05±0,78	7,88±0,8	5,72±0,35	0	F=1,448 P>0,05
Trigliserit (mg/dl)	171,10±9,60	166,10±6,09	t=0,45 p>0,05	1743,17±10,06	239,87±66,15	139,92±11,99	0	F=3,113 P>0,05
T.kolesterol (mg/dl)	187,40±4,30	179,0±6,15	t=0,67 p>0,05	179,13±7,79	164,25±18,51	179,42±14,19	0	F=0,359 P>0,05
Bun (mg/dl)	15,16±0,70	16,7±0,78	t=1,23 p>0,05	23,42±4,25	15,53±1,42	16,00±1,26	0	F=1,423 P>0,05
K (mEg/l)	5,66±0,94	10,80±1,78	t=2,5 p<0,05	27,80±9,50	28,98±16,15	14,66±4,21	0	F=1,849 P>0,05

(a): Hasta alt gruplarına ait bazı değerler yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Kontrol, tüm akciğer kanserli hasta ve hasta alt gruplarının, MMP-2 C1306T genotiplerine göre, plazma MMP-2 enzim düzeyleri **Tablo 4.11.**'de görülmektedir. Tüm hasta grubunda MMP-2 enzim aktivitesi kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek ($P < 0,05$) bulundu. Buna karşılık kontrol ve tüm hasta grubu kendi içlerinde genotiplere göre enzim aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında genotipler arasında istatistiksel olarak önemli farklılık ($P > 0,05$) bulunmadı. Hasta alt grupları incelendiğinde hem kendi aralarında hem de kendi içlerinde genotiplere göre enzim aktivitesi yönünden istatistiksel olarak önemli farklılık ($P > 0,05$) bulunmadı.

Kontrol, tüm akciğer kanserli hasta ve hasta alt gruplarının, MMP-9 C1562T genotiplerine göre plazma MMP-9 enzim düzeyleri **Tablo 4.12.**'de görülmektedir. Tüm hasta grubunda MMP-9 enzim aktivitesi kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek ($P < 0,05$) bulundu. Buna karşılık kontrol ve tüm hasta grubu kendi içlerinde genotiplere göre enzim aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında kontrol grubunda genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($P > 0,05$) bulunmazken tüm hasta grubunda CT genotipine sahip bireylerde enzim aktivitesi diğer iki genotipe nazaran önemli düzeyde yüksek ($P < 0,05$) bulundu. Hasta alt grupları incelendiğinde sadece küçük hücreli olmayan akciğer kanseri-squamos alt grubunda CT genotipine sahip bireylerin enzim aktiviteleri diğer iki genotipe göre önemli düzeyde yüksek ($P < 0,05$) bulundu.

Tablo 4.9. Kontrol ve tüm hastalar ile Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserli hasta alt grupları ve evreleri arasında C1306T ve C1562T genotiplerinin dağılımı

	n	C1306T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK	ALELLER		İST.	C1562T GENOTİPLERİ			İST.	ALELLER		İST.		
		CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T			
		(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)		(n) (%)	(n) (%)		(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)		(n) (%)	(n) (%)			
KONTROL	100	65 65	32 32	3 3	CC-CT $X^2=11,23$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=56,53$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=24,03$ $P<0,001$	162 81	38 19	$X^2=5,76$ $P<0,05$	67 67	30 30	3 3	CC-CT $X^2=14,11$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=58,51$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=22,10$ $P<0,001$	164 82	36 18	$X^2=81,92$ $P<0,001$		
TÜM HASTALAR	200	123 61	73 37	4 2	CC-CT $X^2=12,76$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=111,5$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=61,83$ $P<0,001$	319 80	81 20	$X^2=141,6$ $P<0,001$	150 75	48 24	1 1	CC-CT $X^2=22,55$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=114,1$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=42,32$ $P<0,001$	348 87	52 13	$X^2=219,0$ $P<0,001$		
İSTATİSTİK		$X^2=0,802$ $P>0,05$						$X^2=3,11$ $P>0,05$									
Küçük Hücreli * Olmayan Akciğer Kanseri	Squamos	Evre 4	33	22 67	9 27	2 6		53 80	13 20		27 82	6 18	0 0		60 90	6 10	
		Evre 3B	25	17 68	7 28	1 4		41 82	9 18		20 80	5 20	0 0		45 90	5 10	
		Evre 3A	30	23 70	10 30	0 0		56 85	10 15		21 64	11 33	1 3		53 80	13 20	
		Evre 2	9	4 44	5 56	0 0		13 72	5 28		8 89	1 11	0 0		17 94	1 6	
	Adeno karsinom	Evre 4	10	4 40	5 50	1 10		13 65	7 35		9 90	1 10	0 0		19 95	1 5	
		Evre 3B	24	13 54	11 46	0 0		37 77	11 23		17 72	6 28	1 1		40 83	8 17	
		Evre 3A	11	6 55	5 45	0 0		17 77	5 23		8 73	3 27	0 0		19 86	3 14	
		Evre 2	8	5 62	3 38	0 0		13 82	3 18		5 62	3 38	0 0		13 82	3 18	

* Kontrol ve tüm hasta grubu kendi içinde Ki kare testi ile değerlendirildi. Bazı evrelerde sayı çok az olduğu için kanser alt grupları ve evrelere istatistik yapılmadı.

Tablo 4.10. Kontrol ve tüm hastalar ile Küçük Hücreli Akciğer Kanserin evreleri arasında C1306T ve C1562T genotiplerinin dağılımı

	n	C1306T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK	ALELLER		İST.	C1562T GENOTİPLERİ			İST.	ALELLER		İST.	
		CC	CT	TT		C	T		CC	CT	TT		C	T		
		(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)		(n) (%)	(n) (%)		(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)		(n) (%)	(n) (%)		
KONTROL	100	65 65	32 32	3 3	CC-CT $X^2=11,23$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=56,53$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=24,03$ $P<0,001$	162 81	38 19	$X^2=5,76$	67 67	30 30	3 3	CC-CT $X^2=14,11$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=58,51$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=22,10$ $P<0,001$	164 82	36 18	$X^2=81,92$ $P<0,001$	
TÜM HASTALAR	200	123 62	73 37	4 2	CC-CT $X^2=12,76$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=111,5$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=61,83$ $P<0,001$	319 80	81 20	$X^2=141,6$ $P<0,001$	150 75	48 24	1 1	CC-CT $X^2=22,55$ $P<0,001$ CC-TT $X^2=114,1$ $P<0,001$ CT-TT $X^2=42,32$ $P<0,001$	348 87	52 13	$X^2=219,0$ $P<0,001$	
İSTATİSTİK		$X^2=0,802$ $P>0,05$						$X^2=3,11$ $P>0,05$								
Küçük Hücreli * Akciğer Kanseri	Evre 4	28	20 72	8 28	0 0		48 85	8 15		22 79	5 18	1 3		49 88	7 12	
	Evre 3B	8	4 50	4 50	0 0		7 88	1 12		6 75	2 25	0 0		14 88	2 12	
	Evre 3A	14	8 57	6 43	0 0		5 63	3 37		11 79	3 21	0 0		25 89	3 11	
	Evre 2	0	0 0	0 0	0 0		0 0	0 0		0 0	0 0	0 0		0 0	0 0	

* Kontrol ve tüm hasta grubu içinde Ki kare testi ile değerlendirildi. Bazı evrelerde sayı çok az olduğu için evrelere istatistik yapılmadı.

Tablo 4.11. Kontrol ve tüm hastalar ile Küçük Hücreli Olmayan ve Küçük Hücreli Akciğer Kanserli hasta gruplarının C1306T genotiplerine göre plazma MMP-2 enzim düzeyleri (ng/ml).

	n	Enzim düzeyi (ng/ml)	C1306T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK		
			CC	CT	TT	CC-CT	CC-TT	CT-TT
KONTROL	100	23,37±0,63	n=65 22,67±0,81	n=32 24,74±1,04	n=3 24,03±3,06	<i>t=-1,508</i> <i>P>0,05</i>		
TÜM HASTALAR	200	35,09±0,76	n=123 35,25±0,94	n=73 34,15±1,27	n=4 37,61±4,43	<i>t=0,699</i> <i>P>0,05</i>		
İSTATİSTİK		<i>t=11,84</i> <i>P<0,05</i>	<i>t=10,08</i> <i>P<0,05</i>	<i>t=5,692</i> <i>P<0,05</i>				
Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri	Squamoz	90	37,37±1,01 n=57 37,34±1,15	n=29 36,53±2,04	n=4 37,61±4,43	<i>t=0,334</i> <i>P>0,05</i>		
	Adenokarsinom	60	31,15±1,45 n=31 30,64±1,94	n=29 31,02±2,20	n=0	<i>t=-0,130</i> <i>P>0,05</i>		
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	50	34,44±1,60	n=30 35,00±2,25	n=20 33,59±2,20	n=0	<i>t=0,428</i> <i>P>0,05</i>		

Tablo 4.12. Kontrol ve tüm hastalar ile Küçük Hücreli Olmayan ve Küçük Hücreli Akciğer Kanserli hasta gruplarının C1562T genotiplerine göre plazma MMP-9 enzim düzeyleri (ng/ml).

	n	Enzim Düzeyi (ng/ml)	C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK		
			CC	CT	TT	CC-CT	CC-TT	CT-TT
KONTROL	100	20,04±0,08	n=67 20,02±0,11	n=30 20,06±0,14	n=3 20,04±0,00	t=-0,198 P> 0,05		
TÜM HASTALAR	200	26,73±1,42	n=150 25,52±1,31	n=48 30,69±4,25	n=2 22,15±3,03	t=-1,549 P<0,05		
İSTATİSTİK		t=4,701 P<0,05	t=2,792 P<0,05	t=1,971 P<0,05				
Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri	Squamoz	90	26,10±1,89	n=72 24,07±1,41	n=16 33,37±6,85	n=2 22,15±3,03	t=-1,329 P<0,05	
	Adenokarsinom	60	28,72±3,14	n=39 29,93±4,02	n=21 25,74±4,61	n=0	t=0,600 P> 0,05	
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri		50	25,88±2,85	n=30 24,12±1,80	n=20 21,97±1,52	n=0	t=0,673 P> 0,05	

Her iki polimorfizmin birlikteliğinde, kontrol ve tüm hasta grubu kendi içlerinde MMP-2 enzim aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında (**Tablo 4.13**) istatistiksel olarak önemli bir farklılık ($P > 0,05$) bulunmadı.

Her iki polimorfizmin birlikteliğinde, kontrol ve tüm hasta grubu kendi içlerinde MMP-9 enzim aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında (**Tablo 4.14**) kontrol grubunda genotipler arasında önemli bir fark ($P > 0,05$) bulunmazken tüm hasta grubunda genotipler arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık ($P < 0,05$) görüldü. Bunlar arasında en yüksek enzim aktivitesi CTCT heterozigot bireylerde gözlemlendi.

Kontrol ve tüm akciğer kanserli hastaların kişisel özelliklerinin sayı ve yüzde değerleri C1306T genotiplerine göre **Tablo 4.15** ve C1562T genotiplerine göre **Tablo 4.16'** da görülmekte olup genotiplere göre istatistiksel olarak önemli fark ($P > 0,05$) görülmedi.

Kontrol ve tüm akciğer kanserli hastaların bazı kan parametreleri C1306T genotiplerine (**Tablo 4.17**) ve C1562T genotiplerine göre (**Tablo 4.18**) incelendiğinde, C1306T genotiplerine göre istatistiksel olarak önemli fark ($P > 0,05$) bulunmazken C1562T genotiplerine göre, tüm hasta grubunda eozinofil ($P < 0,05$), absolü bazofil ($P < 0,05$), ve WBC ($P < 0,05$) düzeylerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık bulundu.

Kontrol ve tüm akciğer kanserli hastaların bazı biyokimyasal parametreleri C1306T (**Tablo 4.19**) ve C1562T genotiplerine göre (**Tablo 4.20**) incelendiğinde, C1306T genotiplerinde Na, Cl ve K ($P < 0,05$), C1562T genotiplerinde T.Bilirubin ($P < 0,05$) değerlerinde istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık bulundu.

Tablo 4.13. Akciğer Kanseri hastalarda (A) ve Kontrol grubunda (B) C1306T ve C1562T genotiplerinin birlikte plazma MMP-2 düzeyine etkileri.

(n= birey sayısı)

		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	
C1306T GENOTİPLERİ	CC	n=97 35,34±1,12	n=25 34,44±1,56	n=4 1,5±0,50	CCCC-CCCT $t=0,380$ $p>0,05$
	CT	n=49 34,32±1,64	n=23 34,44±1,98	n=0	CTCC-CTCT $t= -0,43$ $p>0,05$
	TT	n=2 1,00±0,00	n=0	n=0	
İSTATİSTİK		CCCC-CTCC $t= 0,518$ $p>0,05$	CCCT-CTCT $t= 0,01$ $p>0,05$		

-A-

		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	
C1306T GENOTİPLERİ	CC	n=45 22,41±0,99	n=18 22,91±1,56	n=3 2,00±0,00	CCCC-CCCT $t=-0,268$ $P>0,05$
	CT	n=22 25,86±1,26	n=9 22,14±1,91	n=0	CTCC-CTCT $t= 1,599$ $P>0,05$
	TT	n=3 1,33±0,33	n=0	n=0	
İSTATİSTİK		CCCC-CTCC $t= -2,059$ $P>0,05$	CCCT-CTCT $t= 0,296$ $P>0,05$		

-B-

Tablo 4.14. Akciğer Kanseri hastalarda (A) ve Kontrol grubunda (B) C1306T ve C1562T genotiplerinin birlikte plazma MMP-9 düzeyine etkileri.
(n= birey sayısı)

		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	
C1306T GENOTİPLERİ	CC	n=97 23,34±0,80	n=25 25,97±3,97	n=4 1,00±0,00	CCCC-CCCT t=- 1,032 p>0,05
	CT	n=49 28,37±3,31	n=23 35,82±7,71	n=0	CTCC-CTCT t= -0,887 <u>p<0,05</u>
	TT	n=2 1,50±0,50	n=0	n=0	
İSTATİSTİK		CCCC-CTCC t= -1,473 <u>p<0,05</u>	CCCT-CTCT t= -1,135 <u>p<0,05</u>		

-A-

		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	
C1306T GENOTİPLERİ	CC	n=45 20,18±0,10	n=18 20,02±0,24	n=3 2,00±0,00	CCCC-CCCT t=0,709 P>0,05
	CT	n=22 19,71±0,26	n=9 20,15±0,11	n=0	CTCC-CTCT t= -1,052 P>0,05
	TT	n=3 1,33±0,33	n=0	n=0	
İSTATİSTİK		CCCC-CTCC t=2,03 P>0,05	CCCT-CTCT t= -0,367 P>0,05		

-B-

Tablo 4.15. Kontrol ve tüm hastaların kişisel özelliklerinin sayı ve yüzde değerlerinin C1306T genotiplerine göre dağılımı.

KİŞİSEL ÖZELLİKLER	GRUPLAR	C1306T GENOTİPLERİ								İSTATİSTİK CC-CT	
		CC		CT		TT		TOPLAM			
		var	yok	var	yok	var	yok	var	yok		
Asbest	KONTROL	n	1	64	1	31	0	3	2	98	$\chi^2 = 0,339$ P> 0,05
	(%)	2	98	3	97	0	100	2	98		
	TÜM HASTALAR	n	26	97	14	59	2	2	42	158	$\chi^2 = 2,175$ P> 0,05
	(%)	4	96	19	81	50	50	21	79		
Sigara	KONTROL	n	46	19	24	8	2	1	72	28	$\chi^2 = 0,234$ P> 0,05
	(%)	70	30	72	28	66	34	72	28		
	TÜM HASTALAR	n	116	7	72	1	3	1	191	9	$\chi^2 = 5,98$ P> 0,05
	(%)	94	6	99	1	75	25	96	4		
Alkol	KONTROL	n	8	57	7	25	0	3	15	85	$\chi^2 = 2,085$ P> 0,05
	(%)	14	86	22	78	0	100	15	85		
	TÜM HASTALAR	n	28	95	16	57	1	3	45	155	$\chi^2 = 0,33$ P> 0,05
	(%)	23	77	22	78	25	75	23	77		
Kalp hastalığı	KONTROL	n	0	65	2	30	0	3	2	98	$\chi^2 = 4,37$ P> 0,05
	(%)	0	100	7	93	0	100	2	98		
	TÜM HASTALAR	n	11	112	3	70	1	3	15	85	$\chi^2 = 3,34$ P> 0,05
	(%)	9	91	4	96	25	75	8	92		
Şeker hastalığı	KONTROL	n	5	60	3	29	0	3	8	92	$\chi^2 = 0,351$ P> 0,05
	(%)	8	92	9	91	0	100	8	92		
	TÜM HASTALAR	n	9	114	2	71	0	4	11	189	$\chi^2 = 2,08$ P> 0,05
	(%)	7	93	3	97	0	100	6	94		
Hipertansiyon	KONTROL	n	10	55	3	29	0	3	13	87	$\chi^2 = 1,66$ P> 0,05
	(%)	15	85	9	91	0	100	13	87		
	TÜM HASTALAR	n	13	110	4	69	0	4	17	183	$\chi^2 = 2,6$ P> 0,05
	(%)	11	89	5	95	0	100	9	91		
KOAİ	KONTROL	n	5	60	1	31	0	3	6	94	$\chi^2 = 0,99$ P> 0,05
	(%)	5	95	3	97	0	100	6	94		
	TÜM HASTALAR	n	7	116	0	73	1	3	8	192	$\chi^2 = 8,55$ P> 0,05
	(%)	6	94	0	100	25	75	4	96		
Astım	KONTROL	n	1	64	0	32	0	3	1	99	$\chi^2 = 0,544$ P> 0,05
	(%)	2	98	0	100	0	100	1	99		
	TÜM HASTALAR	n	1	122	1	72	0	4	2	198	$\chi^2 = 0,18$ P> 0,05
	(%)	2	98	1	99	0	100	1	99		
Pnömoni	KONTROL	n	1	64	0	32	0	3	1	99	$\chi^2 = 0,544$ P> 0,05
	(%)	2	98	0	100	0	100	1	99		
	TÜM HASTALAR	n	7	116	4	69	0	4	11	189	$\chi^2 = 0,44$ P> 0,05
	(%)	6	94	5	95	0	100	6	94		
Bronşit	KONTROL	n	0	65	0	32	0	3	0	100	$\chi^2 = 5,9$ P> 0,05
	(%)	0	100	0	100	0	100	0	100		
	TÜM HASTALAR	n	2	121	0	73	0	4	2	198	$\chi^2 = 24,5$ P> 0,05
	(%)	2	98	0	100	0	100	2	98		
Aile hikayesi	KONTROL	n	5	60	9	23	1	2	15	85	$\chi^2 = 7,83$ P> 0,05
	(%)	5	95	28	72	33	67	15	85		
	TÜM HASTALAR	n	15	108	14	59	0	4	29	171	$\chi^2 = 2,49$ P> 0,05
	(%)	12	88	19	81	0	100	15	85		

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki-kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.16. Kontrol ve tüm hastaların kişisel özelliklerinin sayı ve yüzde değerlerinin C1562T genotiplerine göre dağılımı.

KİŞİSEL ÖZELLİKLER	GRUPLAR	C1562T GENOTİPLERİ								İSTATİSTİK	
		CC		CT		TT		TOPLAM			
		var	yok	var	yok	var	yok	var	yok		
Asbest	KONTROL	n	2	65	0	30	0	3	2	98	$\chi^2 = 1,005$ $P > 0,05$
	(%)	3	97	0	100	0	100	2	98		
	TÜM HASTALAR	n	31	119	11	37	0	2	42	158	$\chi^2 = 0,468$ $P > 0,05$
	(%)	21	79	23	77	0	100	21	79		
Sigara	KONTROL	n	53	14	18	12	1	2	72	28	$\chi^2 = 6,045$ $P > 0,05$
	(%)	79	21	60	30	33	67	72	28		
	TÜM HASTALAR	n	141	9	48	0	2	0	191	9	$\chi^2 = 3,141$ $P > 0,05$
	(%)	94	6	100	0	100	0	96	4		
Alkol	KONTROL	n	10	57	5	25	0	3	15	85	$\chi^2 = 0,595$ $P > 0,05$
	(%)	15	85	17	83	0	100	15	85		
	TÜM HASTALAR	n	33	117	11	37	1	1	45	155	$\chi^2 = 0,894$ $P > 0,05$
	(%)	22	78	23	77	50	50	2	98		
Kalp hastalığı	KONTROL	n	1	66	1	29	0	3	2	98	$\chi^2 = 0,42$ $P > 0,05$
	(%)	1	99	3	97	0	100	2	98		
	TÜM HASTALAR	n	10	140	4	44	1	1	15	185	$\chi^2 = 5,40$ $P > 0,05$
	(%)	7	93	8	92	50	50	8	92		
Şeker hastalığı	KONTROL	n	6	61	2	28	0	3	8	92	$\chi^2 = 0,41$ $P > 0,05$
	(%)	9	91	7	93	0	100	8	92		
	TÜM HASTALAR	n	9	141	2	46	0	2	11	189	$\chi^2 = 0,35$ $P > 0,05$
	(%)	6	94	4	96	0	100	6	94		
Hipertansiyon	KONTROL	n	12	55	2	28	0	3	14	86	$\chi^2 = 4,37$ $P > 0,05$
	(%)	18	82	7	93	0	100	14	86		
	TÜM HASTALAR	n	13	137	3	45	1	1	17	183	$\chi^2 = 5,99$ $P > 0,05$
	(%)	9	91	6	94	50	50	9	91		
Koah	KONTROL	n	4	63	1	29	1	2	6	94	$\chi^2 = 4,35$ $P > 0,05$
	(%)	6	94	3	97	33	67	6	94		
	TÜM HASTALAR	n	7	143	1	47	0	2	8	192	$\chi^2 = 0,71$ $P > 0,05$
	(%)	5	95	2	98	0	100	4	96		
Astım	KONTROL	n	1	66	0	30	0	3	1	99	$\chi^2 = 0,49$ $P > 0,05$
	(%)	1	99	0	100	0	100	1	99		
	TÜM HASTALAR	n	1	149	1	47	0	2	2	198	$\chi^2 = 0,75$ $P > 0,05$
	(%)	1	99	2	98	0	100	1	99		
Pnömoni	KONTROL	n	1	66	0	30	0	3	1	99	$\chi^2 = 0,49$ $P > 0,05$
	(%)	1	99	0	100	0	100	1	99		
	TÜM HASTALAR	n	8	142	3	45	0	2	11	189	$\chi^2 = 1,76$ $P > 0,05$
	(%)	5	95	6	94	0	100	6	94		
Bronşit	KONTROL	n	0	67	2	28	0	3	2	98	$\chi^2 = 4,76$ $P > 0,05$
	(%)	0	100	7	93	0	100	2	98		
	TÜM HASTALAR	n	3	147	0	48	0	2	3	197	$\chi^2 = 1,02$ $P > 0,05$
	(%)	2	98	0	100	0	100	2	98		
Aile hikayesi	KONTROL	n	11	56	3	27	1	2	15	85	$\chi^2 = 1,48$ $P > 0,05$
	(%)	16	84	10	90	33	67	15	85		
	TÜM HASTALAR	n	21	129	8	40	0	2	29	171	$\chi^2 = 0,55$ $P > 0,05$
	(%)	14	86	17	83	0	100	15	85		

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.17. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri.

PARAMETRELER		C1306T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	CC-CT
Nötrofil (%)	Kontrol	n=65 66,96±1,29	n=32 64,18±2,83	n=3 69,60±8,20	<i>t</i> = 1,02 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 70,46±1,07	n=73 68,26±1,54	n=4 66,40±3,70	<i>t</i> = 1,2 <i>P</i> > 0,05
Absolü nötrofil (10 ³ /ul)	Kontrol	n=65 6,42±0,45	n=32 7,52±0,79	n=3 7,10±1,90	<i>t</i> = -1,202 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 6,60±0,16	n=73 6,71±0,34	n=4 5,75±1,34	<i>t</i> = -0,316 <i>P</i> > 0,05
Lenfosit (%)	Kontrol	n=65 31,16±6,16	n=32 2,14±1,77	n=3 22,20±6,50	<i>t</i> = 1,01 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 23,13±0,62	n=73 32,84±7,72	n=4 24,1±2,33	<i>t</i> = -1,254 <i>P</i> > 0,05
Absolü Lenfosit (10 ³ /ul)	Kontrol	n=65 4,23±0,79	n=32 2,60±0,25	n=3 2,0±0,41	<i>t</i> = 1,940 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 3,67±0,20	n=73 3,30±0,24	n=4 4,02±1,79	<i>t</i> = 1,136 <i>P</i> > 0,05
Monosit (10 ³ /ul)	Kontrol	n=65 5,92±0,36	n=32 6,11±0,57	n=3 6,50±0,53	<i>t</i> = -0,296 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 5,60±0,31	n=73 6,14±0,37	n=4 5,90±2,0	<i>t</i> = -1,069 <i>P</i> > 0,05
Eozonofil (%)	Kontrol	n=65 2,12±0,19	n=32 2,10±0,33	n=3 3,10±0,65	<i>t</i> = 0,55 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 2,23±0,19	n=73 2,43±0,21	n=4 3,46±2,22	<i>t</i> = -0,693 <i>P</i> > 0,05
Absolü Eozonofil (10 ³ /ul)	Kontrol	n=65 0,35±0,05	n=32 0,33±0,07	n=3 0,23±0,08	<i>t</i> = 0,210 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 0,71±0,07	n=73 0,55±0,07	n=4 0,80±0,42	<i>t</i> = 1,156 <i>P</i> > 0,05
Bazofil (%)	Kontrol	n=65 0,48±0,06	n=32 0,50±0,06	n=3 0,39±0,11	<i>t</i> = -0,274 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 0,42±0,03	n=73 0,39±0,03	n=4 0,30±0,09	<i>t</i> = 0,681 <i>P</i> > 0,05
Absolü Bazofil (10 ³ /ul)	Kontrol	n=65 0,03±0,01	n=32 0,02±0,01	n=3 0,00±0,00	<i>t</i> = 0,99 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 0,14±0,08	n=73 0,06±0,009	n=4 0,00±0,00	<i>t</i> = 0,824 <i>P</i> > 0,05
Sedim (mm/hr)	Kontrol	n=65 15,19±4,24	n=32 7,78±3,67	n=3 34,0±31,0	<i>t</i> = 1,319 <i>P</i> > 0,05
	Tüm hastalar	n=123 17,05±2,72	n=73 15,13±3,15	n=4 2,35±2,35	<i>t</i> = 0,448 <i>P</i> > 0,05

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki Kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.17. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri (Devam)

PARAMETRELER		C1306T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	
WBC (10 ³ /ul)	Kontrol	n=65 9767,0±630,6	n=32 10869,0±893,0	n=3 8700,0±950,0	t= -1,006 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 11287,0±864,5	n=73 11097,0±538,0	n=4 9375,0±704,0	t=0,159 P>0,05
Hgb (g/dl)	Kontrol	n=65 13,90±0,24	n=32 13,50±0,31	n=3 13,40±0,74	t= 0,953 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 13,10±0,17	n=73 13,30±0,20	n=4 12,80±0,73	t= -0,783 P>0,05
Hct (%)	Kontrol	n=65 41,40±0,68	n=32 40,40±0,86	n=3 39,10±2,0	t= 0,950 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 38,90±0,50	n=73 39,70±0,56	n=4 36,0±2,0	t= -0,924 P>0,05
Rbc (10 ⁶ /ul)	Kontrol	n=65 4,68±0,06	n=32 4,73±0,12	n=3 4,90±0,18	t= -0,366 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 4,86±0,17	n=73 4,60±0,06	n=4 4,60±0,30	t= 1,099 P>0,05
MCV(fl)	Kontrol	n=65 87,28±1,06	n=32 85,43±1,37	n=3 90,20±4,88	t= 1,029 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 87,19±0,58	n=73 88,17±1,34	n=4 85,20±3,0	t= -0,763 P>0,05
MCH (pg)	Kontrol	n=65 29,40±0,39	n=32 27,40±0,86	n=3 27,80±1,40	t= 2,392 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 29,24±0,24	n=73 33,14±4,17	n=4 28,50±1,50	t= -1,207 P>0,05
MCHC (g/dl)	Kontrol	n=65 33,41±0,23	n=32 33,10±0,42	n=3 34,0±0,50	t=0,690 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 33,60±0,11	n=73 32,63±0,58	n=4 32,60±0,69	t= 1,641 P>0,05
RDW (%)	Kontrol	n=65 14,01±0,13	n=32 14,60±0,64	n=3 13,70±0,08	t= -0,905 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 13,80±0,13	n=73 14,0±0,17	n=4 13,30±1,13	t= -1,178 P>0,05
PLT (10 ³ /ul)	Kontrol	n=65 304261±16490	n=32 299312±18033	n=3 201666±24126	t= 0,185 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 349422±10080	n=73 353573±14053	n=4 312250±34162	t= -0,244 P>0,05
MPV (fl)	Kontrol	n=65 7,66±0,14	n=32 7,75±0,17	n=3 9,10±1,01	t= -0,369 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 7,34±0,09	n=73 7,43±0,11	n=4 7,20±0,31	t= -0,605 P>0,05
PCT (%)	Kontrol	n=65 0,27±0,01	n=32 0,29±0,02	n=3 0,19±0,02	t= -0,685 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 0,34±0,016	n=73 0,31±0,018	n=4 0,35±0,05	t= 1,169 P>0,05
PTZ (sec)	Kontrol	n=65 13,17±0,21	n=32 12,38±0,23	n=3 13,8±0,57	t= 2,245 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 11,77±0,19	n=73 12,0±0,20	n=4 13,60±1,13	t= -0,796 P>0,05

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki Kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.18. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri.

PARAMETRELER		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT*	CC-CT
Nötrofil (%)	Kontrol	n=67 65,32±1,62	n=30 66,57±1,88	n=3 80,50±3,90	t= -0,457 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 69,64±1,0	n= 48 68,25±1,81	n=2 74,10±4,10	t= 0,822 P>0,05
Absolü nötrofil (10 ³ /ul)	Kontrol	n=67 6,69±0,48	n=30 6,97±0,74	n=3 7,50±1,50	t= -0,314 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 6,71±0,19	n= 48 6,32±0,26	n=2 7,60±1,50	t= 1,027 P>0,05
Lenfosit (%)	Kontrol	n=67 29,90±6,01	n=30 23,83±1,75	n=3 27,3±1,90	t= 0,669 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 25,37±2,72	n= 48 31,32±8,31	n=2 15,0±0,0	t= -0,885 P>0,05
Absolü Lenfosit (10 ³ /ul)	Kontrol	n=67 3,50±0,65	n=30 3,87±0,99	n=3 3,90±0,90	t= -0,293 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 3,47±0,17	n= 48 3,82±0,35	n=2 2,20±1,0	t= -0,950 P>0,05
Monosit (10 ³ /ul)	Kontrol	n=67 6,03±0,35	n=30 6,11±0,58	n=3 4,20±1,70	t= -0,118 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 5,77±0,28	n= 48 5,90±0,46	n=2 5,90±0,20	t= -0,215 P>0,05
Eozonofil (%)	Kontrol	n=67 2,09±0,22	n=30 2,35±0,24	n=3 1,20±0,50	t= -0,691 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 2,44±0,18	n= 48 2,03±0,18	n=2 0,70±0,20	t= 1,549 P<0,05
Absolü Eozonofil (10 ³ /ul)	Kontrol	n=67 0,32±0,04	n=30 0,38±0,09	n=3 0,20±0,05	t= -0,536 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 0,64±0,06	n= 48 0,65±0,09	n=2 1,40±1,30	t= -0,093 P>0,05
Bazofil (%)	Kontrol	n=67 0,46±0,05	n=30 0,56±0,07	n=3 0,30±0,15	t= -1,1 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 0,38±0,02	n= 48 0,48±0,05	n=2 0,30±0,10	t= -1,850 P>0,05
Absolü Bazofil (10 ³ /ul)	Kontrol	n=67 0,02±0,007	n=30 0,04±0,01	n=3 0,03±0,033	t= -1,86 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 0,06±0,006	n= 48 0,28±0,20	n=2 0,05±0,05	t= -1,05 P<0,05
Sedim (mm/hr)	Kontrol	n=67 11,17±3,38	n=30 19,66±7,11	n=3 0,03±0,01	t= -1,079 P>0,05
	Tüm hastalar	n= 150 17,12±2,42	n= 48 12,95±3,74	n=2 10,50±10,50	t= 0,871 P>0,05
WBC (10 ³ /ul)	Kontrol	n=67 10764±692	n=30 8226±476	n=3 13600±1216	t= 3,02 p<0,05
	Tüm hastalar	n=150 11217±729,6	n=48 11008±613	n=2 12450±1750	t= 0,156 P>0,05
Hgb (g/dl)	Kontrol	n=67 13,95±0,24	n=30 13,40±0,27	n=3 14,10±0,98	t=1,44 P>0,05
	Tüm hastalar	n=150 13,10±0,15	n=48 13,28±0,25	n=2 15,50±2,30	t= -0,611 P>0,05

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki Kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.18. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı kan parametre değerleri (Devam)

PARAMETRELER		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT*	CC-CT
Hct (%)	Kontrol	n=67 41,40±0,67	n=30 40,30±0,86	n=3 41,40±2,70	<i>t</i> = 0,896 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 39,19±0,39	n=48 38,90±1,03	n=2 46,40±6,40	<i>t</i> = 0,282 <i>P</i> >0,05
Rbc (10 ⁶ /ul)	Kontrol	n=67 4,77±0,07	n=30 4,50±0,08	n=3 5,30±0,49	<i>t</i> = 2,205 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 4,79±0,14	n=48 4,64±0,06	n=2 5,0±0,18	<i>t</i> = 0,575 <i>P</i> >0,05
MCV(fl)	Kontrol	n=67 86,11±1,05	n=30 89,11±1,2	n=3 78,20±5,34	<i>t</i> = -1,678 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 87,36±0,75	n=48 87,86±0,92	n=2 89,90±5,10	<i>t</i> = -0,349 <i>P</i> >0,05
MCH (pg)	Kontrol	n=67 28,56±0,52	n=30 29,52±0,44	n=3 24,30±1,90	<i>t</i> = -1,140 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 31,22±2,03	n=48 28,90±0,61	n=2 29,70±1,40	<i>t</i> = 0,638 <i>P</i> >0,05
MCHC (g/dl)	Kontrol	n=67 33,30±0,26	n=30 33,43±0,33	n=3 32,80±0,80	<i>t</i> = -0,292 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 33,30±0,22	n=48 32,95±0,63	n=2 32,90±0,45	<i>t</i> = 0,716 <i>P</i> >0,05
RDW (%)	Kontrol	n=67 14,16±0,32	n=30 14,22±0,19	n=3 14,60±0,70	<i>t</i> = -0,302 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 13,86±0,12	n=48 14,02±0,2	n=2 12,80±0,15	<i>t</i> = 0,623 <i>P</i> >0,05
PLT (10 ³ /ul)	Kontrol	n=67 298895±1385	n=30 307500±26709	n=3 236333±27762	<i>t</i> = -0,315 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n= 150 349220±9153	n= 48 353727±17742	n=2 338500±3500	<i>t</i> = -0,237 <i>P</i> >0,05
MPV (fl)	Kontrol	n=67 7,76±0,13	n=30 7,77±0,23	n=3 6,50±0,36	<i>t</i> = -0,033 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n= 150 7,35±0,08	n= 48 7,42±1,16	n=2 7,60±0,50	<i>t</i> = -0,38 <i>P</i> >0,05
PCT (%)	Kontrol	n=67 0,27±0,01	n=30 0,28±0,02	n=3 0,39±0,1	<i>t</i> = -0,292 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 0,33±0,01	n= 48 0,33±0,02	n=2 0,5±0,04	<i>t</i> = -0,003 <i>P</i> >0,05
PTZ (sec)	Kontrol	n=67 12,76±0,18	n=30 13,3±0,35	n=3 13±0,24	<i>t</i> = -1,48 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 11,99±0,16	n= 48 11,56±0,29	n=2 12,90±0,65	<i>t</i> = 1,247 <i>P</i> >0,05

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için ‘Ki Kare Analizi’ sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.19. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri

PARAMETRELER		C1306T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	CC-CT
AST (U/L)	Kontrol	n=65 22,56±0,83	n=32 22,06±1,48	n=3 20,0± 1,10	t= 0,322 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 27,62±0,99	n=73 29,21±5,94	n=4 27,20±4,9	t= -0,335 P>0,05
ALT (U/L)	Kontrol	n=65 33,80 ±1,82	n=32 31,40±2,08	n=3 23,60 ± 0,88	t=1,443 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 37,21±1,96	n=73 39,20±6,0	n=4 29,70±6,30	t= -0,377 P>0,05
T.Protein (g/dl)	Kontrol	n=65 7,56±0,14	n=32 7,48±0,18	n=3 7,50±0,66	t= 0,335 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 7,38±0,09	n=73 7,22±0,12	n=4 6,90±0,32	t= 0,994 P>0,05
HDL-C (mg/dl)	Kontrol	n=65 55,80±1,48	n=32 50,30±2,88	n=3 57,60±4,40	t= 1,859 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 93,27±43,04	n=73 56,89±1,92	n=4 54,50±9,30	t= 0,650 P>0,05
Albumin (g/dl)	Kontrol	n=65 4,52±0,05	n=32 4,36±0,1	n=3 4,80±0,30	t= 1,483 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 3,87±0,05	n=73 4,14±0,07	n=4 4,22±0,30	t= -2,798 P>0,05
LDH (U/L)	Kontrol	n=65 369,0±12,34	n=32 409,0±24,52	n=3 414,0±59,0	t= -1,448 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 542,0±25,30	n=73 486,0±26,30	n=4 668,0±24,20	t= 1,443 P>0,05
D.Bilirubin (mg/dl)	Kontrol	n=65 0,32±0,08	n=32 0,24±0,01	n=3 0,20±0,03	t= 0,634 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 0,19±0,01	n=73 0,28±0,07	n=4 0,26±0,07	t= -1,645 P>0,05
T.Bilirubin (mg/dl)	Kontrol	n=65 0,87±0,12	n=32 0,77±0,03	n=3 0,62±0,01	t= 0,543 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 0,92±0,11	n=73 0,94±0,16	n=4 0,71±0,02	t= -0,106 P>0,05
Na (mEq/l)	Kontrol	n=65 140,50±0,99	n=32 139,06±1,51	n=3 127,30±14,70	t= 0,834 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 139,13±0,50	n=73 121,80±5,50	n=4 139,0±2,40	t= 3,15 P<0,05
Ca (mg/dl)	Kontrol	n=65 9,44±0,08	n=32 9,47±0,07	n=3 9,3±0,08	t= -0,171 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 10,30±0,82	n=73 9,40±0,19	n=4 9,20±0,17	t= 0,875 P>0,05

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki Kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.19. Kontrol ve tüm hastaların C1306T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri (Devam)

PARAMETRELER		C1306T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT	CC-CT
P(mg/dl)	Kontrol	n=65 4,04±0,10	n=32 3,85±0,13	n=3 3,70±0,50	t= 1,083 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 3,80±0,08	n=73 3,70±0,08	n=4 3,60±0,17	t= 0,462 P>0,05
Amilaz (U/L)	Kontrol	n=65 67,92±2,48	n=32 68,0±4,13	n=3 67,30±14,20	t= -0,017 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 78,90±3,61	n=73 73,0±3,38	n=4 70,20±17,60	t= 1,099 P>0,05
HsCRP (mg/L)	Kontrol	n=65 8,26±1,10	n=32 8,55±1,89	n=3 2,70±1,31	t= -0,138 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 8,73±0,70	n=73 8,50±0,83	n=4 6,80±5,30	t= 0,210 P>0,05
Cl (mEg/l)	Kontrol	n=65 100,70±1,59	n=32 101,80±1,06	n=3 98,30±5,80	t= -0,469 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 99,55±1,20	n=73 88,53±3,54	n=4 101,0±2,0	t=2,943 P<0,05
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	n=65 0,95±0,08	n=32 0,86±0,03	n=3 0,67±0,08	t= 0,644 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 0,85±0,02	n=73 0,91±0,07	n=4 0,87±0,2	t= -0,803 P>0,05
Ürik asit (mg/dl)	Kontrol	n=65 6,26±0,20	n=32 5,66±0,28	n=3 5,80±0,57	t= 1,684 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 6,16±0,25	n=73 6,23±0,34	n=4 6,30±0,75	t= -0,161 P>0,05
Trigliserit (mg/dl)	Kontrol	n=65 185,0±12,97	n=32 144,0±13,20	n=3 142,0±14,0	t= 1,987 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 160,0±7,43	n=73 176,0±10,92	n=4 160,0±24,30	t= -1,253 P>0,05
T.kolesterol (mg/dl)	Kontrol	n=65 196,0±5,32	n=32 171,0±6,99	n=3 171,0±15,0	t= 2,748 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 171,0±5,18	n=73 191,0±14,23	n=4 176,0±37,0	t= -1,591 P>0,05
Bun (mg/dl)	Kontrol	n=65 14,38±0,78	n=32 16,63±1,67	n=3 16,30±2,80	t= -1,219 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 16,27±1,11	n=73 17,70±1,02	n=4 10,50±1,90	t= -0,861 P>0,05
K (mEg/l)	Kontrol	n=65 6,29±1,44	n=32 4,50±0,08	n=3 4,30±0,19	t= 0,867 P>0,05
	Tüm hastalar	n=123 6,70±1,50	n=73 18,08±4,05	n=4 4,40±0,30	t= 2,629 P<0,05

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki Kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.20. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri

PARAMETRELER		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT*	
AST (U/L)	Kontrol	n=67 22,58±0,91	n=30 22,0±1,16	n=3 20,0±6,0	<i>t= 0,371 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 26,28±0,90	n=48 25,54±1,22	n=2 23,5±2,13	<i>t= 0,415 P>0,05</i>
ALT (U/L)	Kontrol	n=67 32,25±1,66	n=30 30,30±1,39	n=3 33,0±4,1	<i>t= 0,734 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 35,70±1,70	n=48 35,64±2,38	n=2 24,2±2,07	<i>t= 0,034 P>0,05</i>
T.Protein (g/dl)	Kontrol	n=67 7,47±0,14	n=30 7,63±0,16	n=3 8,20±0,40	<i>t= -0,640 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 7,34±0,08	n=48 7,19±0,15	n=2 7,70±0,70	<i>t= 0,863 P>0,05</i>
HDL-C (mg/dl)	Kontrol	n=67 53,22±1,68	n=30 56,16±2,50	n=3 53,30±2,60	<i>t= -0,970 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 97,69±35,28	n=48 54,41±2,76	n=2 39±3	<i>t= 0,532 P>0,05</i>
Albumin (g/dl)	Kontrol	n=67 4,47±0,05	n=30 4,54±0,09	n=3 4,10±3,38	<i>t= -0,620 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 3,96±0,05	n=48 3,98±0,09	n=2 4,30±0,25	<i>t= -0,114 P>0,05</i>
LDH (U/L)	Kontrol	n=67 374,0±12,65	n=30 407,0±24,83	n=3 354,0±56,0	<i>t= -1,158 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 508,0±16,80	n=48 569,0±57,62	n=2 701,0±24,2	<i>t= -1,017 P>0,05</i>
D.Bilirubin (mg/dl)	Kontrol	n=67 0,24±0,01	n=30 0,41±0,17	n=3 0,19±0,04	<i>t= -0,981 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 0,25±0,03	n=48 0,15±0,01	n=2 0,29±0,13	<i>t= 1,376 P>0,05</i>
T.Bilirubin (mg/dl)	Kontrol	n=67 0,76±0,02	n=30 1,0±0,27	n=3 0,69±0,10	<i>t= -1,266 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 0,82±0,08	n=48 1,23±0,3	n=2 0,90±0,27	<i>t= -1,319 <u>P<0,05</u></i>
Na (mEq/l)	Kontrol	n=67 139,50±0,92	n=30 139,66±2,25	n=3 142,0±0,33	<i>t= -0,056 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 134,20±2,23	n=48 127,60±5,46	n=2 142,0±0,50	<i>t= 1,129 P>0,05</i>
Ca (mg/dl)	Kontrol	n=67 9,54±0,05	n=30 9,24±0,16	n=3 9,40±0,12	<i>t= 2,235 P>0,05</i>
	Tüm hastalar	n=150 10,20±0,67	n=48 9,34±0,26	n=2 9,60±0,20	<i>t= 0,721 P>0,05</i>

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki Kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.20. Kontrol ve tüm hastaların C1562T genotiplerine göre bazı biyokimyasal parametre değerleri (Devam)

PARAMETRELER		C1562T GENOTİPLERİ			İSTATİSTİK
		CC	CT	TT*	CC-CT
P(mg/dl)	Kontrol	n=67 3,91±0,07	n=30 4,08±0,21	n=3 4,20±0,50	<i>t</i> = -0,922 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 3,77±0,07	n=48 3,80±0,10	n=2 3,70±0,07	<i>t</i> = -0,206 <i>P</i> >0,05
Amilaz (U/L)	Kontrol	n=67 66,95±2,59	n=30 69,70±3,68	n=3 71,30±18,50	<i>t</i> = -612 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 79,6±3,16	n=48 67,0±3,71	n=2 79,50±15,50	<i>t</i> = 2,103 <i>P</i> >0,05
HsCRP (mg/L)	Kontrol	n=67 8,59±1,22	n=30 7,81±1,51	n=3 3,0±2,10	<i>t</i> = 0,374 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 9,23±0,65	n=48 6,73±0,86	n=2 7±3,5	<i>t</i> = 1,996 <i>P</i> >0,05
Cl (mEg/l)	Kontrol	n=67 100,30±1,58	n=30 102,30±0,94	n=3 102,0±0,88	<i>t</i> = -0,812 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 96,41±1,55	n=48 94,66±3,72	n=2 53,60±49,40	<i>t</i> = 0,508 <i>P</i> >0,05
Kreatinin (mg/dl)	Kontrol	n=67 0,93±0,08	n=30 0,88±0,05	n=3 0,77±0,12	<i>t</i> = 0,391 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 0,90±0,04	n=48 0,80±0,03	n=2 0,88±0,07	<i>t</i> = 1,299 <i>P</i> >0,05
Ürik asit (mg/dl)	Kontrol	n=67 6,12±0,2	n=30 5,92±0,24	n=3 6,0±1,80	<i>t</i> = 0,561 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 6,20±0,22	n=48 6,02±0,44	n=2 8,70±4,30	<i>t</i> = 0,393 <i>P</i> >0,05
Trigliserit (mg/dl)	Kontrol	n=67 176,0±13,01	n=30 159,0±13,17	n=3 160,0±38,0	<i>t</i> = 0,820 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 164,0±6,91	n=48 168,0±13,36	n=2 203,0±33,0	<i>t</i> = -0,246 <i>P</i> >0,05
T.kolesterol (mg/dl)	Kontrol	n=67 188,0±5,33	n=30 184,0±7,77	n=3 198,0±20,0	<i>t</i> = 0,470 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 183,0±7,95	n=48 165,0±5,82	n=2 215,0±20,0	<i>t</i> = 1,241 <i>P</i> >0,05
Bun (mg/dl)	Kontrol	n=67 15,84±1,05	n=30 13,85±0,67	n=3 13,10±3,90	<i>t</i> = 1,217 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 16,04±0,74	n=48 16,83±1,40	n=2 60,50±44,50	<i>t</i> = -0,514 <i>P</i> >0,05
K (mEg/l)	Kontrol	n=67 6,05±1,39	n=30 4,87±0,33	n=3 4,60±0,09	<i>t</i> = 0,561 <i>P</i> >0,05
	Tüm hastalar	n=150 9,52±1,87	n=48 12,44±3,85	n=2 68,20±64,70	<i>t</i> = -0,735 <i>P</i> >0,05

* TT genotipine sahip hasta sayısı yetersiz olduğu için 'Ki Kare Analizi' sadece CC ve CT genotipleri arasında yapılmıştır.

Tablo 4.17 ve 4.19 'da verilen parametreler ile plazma MMP-2 enzim aktivitesi arasındaki ilişki, lojistik regresyon analizine göre değerlendirildiğinde (**Tablo 4.21**); MMP-2 enzim aktivitesi ile absolü nötrofil, LDH ve sodyum arasında pozitif, asbest ve absolü eozinofil arasında da negatif bir ilişki görüldü.

Tablo 4.21. Lojistik regresyon analizine göre plazma MMP-2 enzim düzeyini etkileyen risk faktörleri.

Risk Faktörleri	β	OR.	P
Asbest	-0,023	0,977	0,012
Absolü nötrofil	0,139	1,149	0,054
Absolü eozonofil	-0,599	0,549	0,004
LDH	0,002	1,002	0,017
Sodyum	0,028	1,028	0,001

Tablo 4.18 ve 4.20 'de verilen parametreler ile plazma MMP-9 enzim aktivitesi arasındaki ilişki, lojistik regresyon analizine göre değerlendirildiğinde (**Tablo 4.22**); MMP-9 enzim aktivitesi ile klor arasında pozitif, amilaz arasında negatif bir ilişki görüldü.

Tablo 4.22. Lojistik regresyon analizine göre plazma MMP-9 enzim düzeyini etkileyen risk faktörleri.

Risk Faktörleri	β	OR.	P
Amilaz	-0,011	0,980	0,033
Klor	0,028	1,029	0,061

Kontrol, tüm hasta grupları ile Küçük Hücreli, Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserli hasta alt grubu ve evrelerine ait GAPDH, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonu (**Tablo 4.23, 4.24**) incelendiğinde, kontrole göre tüm hasta grubunda MMP-2 ve TIMP-1 ekspresyonunun istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu ($P<0,05$) bulundu.

Hasta alt grupları ve evreleri ele alındığında ise sadece MMP-2 ekspresyonu Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri- adenokarsinom alt grubunda, evre 2'de diğer evrelere göre önemli düzeyde yüksek ($P<0,05$) bulundu.

Tablo 4.23. Kontrol, tüm hastalar ve Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri hasta alt grubu ile evrelerine ait GADPH, MMP-2,MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonu

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm hasta n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI									
				Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri									
				Squamoz					Adenokarsinom				
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre2	İST.	Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre 2	İST.
GADPH	6,79±0,56	8,16±0,54	<i>t= 1,74</i> <i>P>0,05</i>	6,53±0,90	11,50±1,90	7,80±1,20	8,0±2,80	<i>F= 2,4</i> <i>P> 0,05</i>	9,82±2,40	8,40±1,70	6,12±2,60	10,40±3,30	<i>F=0,502</i> <i>P> 0,05</i>
MMP-9	11,86±1,04	10,54±0,67	<i>t= -1,09</i> <i>P>0,05</i>	8,3±1,4	12,0±2,0	12,5±1,9	13,50±3,10	<i>F= 1,4</i> <i>P> 0,05</i>	8,42±1,90	11,0±2,10	13,70±3,50	13,40±4,30	<i>F=0,572</i> <i>P> 0,05</i>
MMP-2	7,56±0,92	23,83±2,36	<i>t= 6,41</i> <i>P<0,05</i>	15,0±4,0	28,0±7,60	21,60±5,50	16,90±9,90	<i>F= 0,85</i> <i>P> 0,05</i>	16,72±8,05	21,51±6,88	8,40±2,20	59,49±16,21	<i>F=4,759</i> <i>P< 0,05</i>
TIMP-1	7,28±0,71	23,52±2,02	<i>t= 7,55</i> <i>P<0,05</i>	22,60±5,20	32,70±6,0	33,10±5,50	7,0±2,30	<i>F= 2,4</i> <i>P> 0,05</i>	20,45±8,66	11,81±4,47	12,03±6,36	40,60±13,72	<i>F=2,698</i> <i>P> 0,05</i>
TIMP-2	16,60±0,93	18,24±2,40	<i>t= 3,35</i> <i>P>0,05</i>	10,60±2,80	5,0±0,63	11,70±3,80	4,70±0,90	<i>F= 1,18</i> <i>P> 0,05</i>	31,52±14,0	23,0±9,20	24,90±10,70	62,0±17,60	<i>F=1,66</i> <i>P> 0,05</i>
TIMP-3	11,90±1,02	13,88±0,95	<i>t= 1,07</i> <i>P>0,05</i>	13,60±1,80	17,0±2,80	12,90±1,90	19,10±4,0	<i>F= 1,03</i> <i>P> 0,05</i>	15,52±5,50	15,82±3,1	19,60±5,10	20,0±7,90	<i>F=0,224</i> <i>P> 0,05</i>
TIMP-4	12,11±1,06	13,80±1,27	<i>t= 1,88</i> <i>P>0,05</i>	17,40±3,20	16,50±2,80	15,80±2,20	23,90±5,30	<i>F= 0,68</i> <i>P> 0,05</i>	12,51±3,2	12,33±3,5	7,0±2,20	22,50±7,50	<i>F=1,64</i> <i>P> 0,05</i>

Tablo 4. 24. Kontrol, tüm hastalar ve Küçük Hücreli Akciğer Kanserinin evrelerine ait GADPH, MMP-2,MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonu

Parametreler	Kontrol n=100	Tüm hasta n=200	İstatistik	HASTA GRUPLARI				
				Küçük Hücreli Akciğer Kanseri				
				Evre 4	Evre 3B	Evre 3A	Evre2	İstatistik
GADPH	6,79±0,56	8,16±0,54	$t= 1,74$ $P>0,05$	5,84±1,67	9,22±3,11	9,23±2,12	0	$F=0,973$ $P> 0,05$
MMP-9	11,86±1,04	10,54±0,67	$t= -1,09$ $P>0,05$	7,12±1,48	9,05±3,48	10,67±3,03	0	$F=0,676$ $P> 0,05$
MMP-2	7,56±0,92	23,83±2,36	$t= 6,41$ $P<0,05$	28,38±7,69	24,76±12,66	27,46±10,38	0	$F=0,375$ $P> 0,05$
TIMP-1	7,28±0,71	23,52±2,02	$t= 7,55$ $P<0,05$	25,34±6,28	8,35±2,97	22,47±7,14	0	$F=1,123$ $P> 0,05$
TIMP-2	16,60±0,93	18,24±2,40	$t= 3,35$ $P>0,05$	18,30±6,61	22,63±12,27	15,67±21,99	0	$F=1,292$ $P> 0,05$
TIMP-3	11,90±1,02	13,88±0,95	$t= 1,07$ $P>0,05$	10,57±1,97	14,05±3,89	16,24±4,60	0	$F=0,913$ $P> 0,05$
TIMP-4	12,11±1,06	13,80±1,27	$t= 1,88$ $P>0,05$	20,37±7,13	15,10±3,33	11,49±3,22	0	$F=0,528$ $P> 0,05$

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda kontrol grubuna göre, tüm hasta grubunda istatistiksel olarak, erkek cinsiyet, asbest teması ve sigara içimi önemli düzeyde yüksek bulunurken, alkol kullanımı, kalp hastalığı, şeker hastalığı, hipertansiyon, KOAH, astım, pnömoni, bronşit ve aile hikayesi yönünden istatistiksel olarak fark görülmedi (**Tablo 4.3, 4.4**). Akciğer kanserli hastalar ile yapılan diğer çalışmalarda da (5,32,33) bizim sonuçlarımız ile uyumlu olarak, erkek cinsiyet, asbest teması ve sigara içim oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, kontrole göre kanser ile birlikte görülen diğer hastalıklar yönünden önemli bir farklılık tesbit etmedik. Erbaycı ve arkadaşları ise akciğer kanserli Türk hastalarla yaptıkları çalışmada (27), istatistiksel olarak önemliliği belirtilmemekle birlikte, bu hastalıkların görülme sıklığını KOAH % 9, şeker hastalığı % 3,3, hipertansiyon % 2,5 kroner arter hastalığı %2,5 olarak bildirilmişlerdir. Buna karşılık, Çilli ve arkadaşlarının akciğer kanserli Türk hastalarla yaptıkları çalışmada (21) akciğer kanseri ve KOAH'ın birlikte bulunma sıklığının normal kişilere göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, tüm akciğer kanserli hasta grubunda, kontrole göre, eozonofil, absolü eozonofil, PCT değerleri istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek, absolü nötrofil, PTZ önemli düzeyde düşük olarak belirlendi. Diğer kan parametre değerlerinde önemli bir farklılık görülmedi (**Tablo 4.5, 4.6**). Yapılan bir çalışmada (103), PLT ve PT değerleri bizimle uyumlu bir şekilde referans değerler arasında veya yakın olarak bulunmuştur. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı konan 44 olguda yapılan bir çalışmada (6), lenfosit değerinin kontrole göre istatistiksel olarak düştüğü, diğer parametrelerde bizim bulgularımızla uyumlu olarak önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. Erdal ve arkadaşları, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri ve kemik iliği arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında (28), hemoglobin, lökosit ve eritrosit değerlerinde kemik iliğine invazyon yapan ve yapmayan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tüm akciğer kanserli hasta grubunda, kontrole göre, AST, LDH, amilaz, HsCRP, üre ve K değerleri istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek, Na ve Cl değerleri ise önemli düzeyde düşük olarak belirlendi. Diğer ölçülen parametreler değerlendirildiğinde önemli bir fark görülmedi (**Tablo 4.7, 4.8**). Yapılan çalışmalarda (97,99), LDH'ın küçük hücreli akciğer kanserinde çoğunlukla yükseldiği bu nedenle, prognostik bir belirleyici olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir. Erdal ve arkadaşları, Küçük Hücreli Akciğer Kanseri ve kemik iliği arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında (28), ALP, total protein, albumin, LDH, Na, K, P ve Ca değerlerinin kemik iliğine invazyon yapan ve yapmayan gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kontrol ve tüm hasta bireylerimizi, MMP-2 C1306T genotip dağılımı ve alel sıklığı yönünden incelediğimizde (**Tablo 4.9, Tablo 4.10**), kontrollerde; 1306 CC genotip sıklığı % 65, CT genotip sıklığı % 32, TT genotip sıklığı % 3, tüm hastalarda; 1306 CC genotip sıklığı % 61, CT genotip sıklığı % 37, TT genotip sıklığı % 2 olarak belirlendi. 1306 T alel sıklığı kontrollerde % 19, hastalarda % 20 bulundu. Kontrol ve hastalar arasında genotip ve alel sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Rollin ve arkadaşları 90 akciğer kanserli kafkasyalı hastada yaptıkları çalışmada (86), 1306 CC genotip sıklığının % 67, CT genotip sıklığının % 31, TT genotip sıklığının % 2, kontrol grubunda CC genotip sıklığının % 67, CT genotip sıklığının % 32 ve TT genotip sıklığının da % 1 olduğunu belirlemişler, Sonuç olarak, hasta ve kontroller arasında genotip sıklığında önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Bu bulgular bizim bulgularımızla uyumludur. Yu ve arkadaşları 781 Çinli akciğer kanserli hasta ile yaptıkları bir çalışmada (16), 1306 CC genotip sıklığının % 82,5, CT genotip sıklığının % 16,3, TT genotip sıklığının % 1,2 olduğunu, kontrol grubunda ise CC genotip sıklığının % 68,7, CT genotip sıklığının % 29,1, TT genotip sıklığının % 2,2 olduğunu ve sonuç olarak CC genotipine sahip olanlarda akciğer kanser gelişim riskinin 2 kat arttığını bildirmişlerdir. Zhou ve arkadaşları 770 akciğer kanserli Çinli hasta ile yaptıkları bir çalışmada (118), 1306 CC genotip sıklığının % 82,5, CT genotip sıklığının % 16,1, TT genotip sıklığının % 1,4, kontrol grubunda ise CC genotip sıklığının % 69,4, CT genotip sıklığının %

28,3, TT genotip sıklığının da % 2,3 olduğunu belirlemişler ve CC genotipinin akciğer kanser riski ile önemli derecede ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Xu ve arkadaşları 126 Çinli kolorektal kanserli hasta ile yaptıkları bir çalışmada (113) ise, 1306 CC genotip sıklığının hastalarda % 84,1 CT genotip sıklığının % 15,1, TT genotip sıklığının % 0,8, kontrol grubunda ise CC genotip sıklığının % 73, CT genotip sıklığının % 25,4, TT genotip sıklığının % 1,6 olduğunu belirlemişler. Sonuç olarak, CC genotipine sahip bireylerde kolorektal kanser riskinin önemli derecede arttığını ve CC genotipine sahip olanlarda barsak duvarı boyunca yayılımın daha kolay olduğunu ortaya koymuşlardır. Yu ve arkadaşları 527 özofagus kanserli hasta ile yaptıkları bir çalışmada (117), 1306 CC genotip sıklığının % 77,6, CT genotip sıklığının % 21,3, TT genotip sıklığının % 1,1 olduğunu, kontrol grubunda CC genotip sıklığını % 69,4, CT genotip sıklığını % 28,3, TT genotip sıklığının % 2,3 olduğunu belirlemişlerdir. Bu sonuçlara göre, 1306 C alelinin, MMP-2 ekspresyonunu artırarak özafagus squamoz hücre karsinomasının meydana gelmesinde ve metastazın gelişmesinde etken olduğunu bildirmişlerdir. Grieu ve arkadaşlarının 251 Avusturalyalı meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada (38), 1306 CC genotip sıklığının % 52, CT genotip sıklığının % 41, TT genotip sıklığının % 7 olduğunu belirlemişlerdir. Meme kanser fenotip ve sonucunun, MMP genlerinin yaygın fonksiyonel polimorfizmleri tarafından etkilenebileceğini bildirmişlerdir. O-charoenrat ve arkadaşlarının Tayland da, 239 baş ve boyun kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada (76), 1306 CC genotip sıklığının % 86,2, CT genotip sıklığının % 13,8, TT genotip sıklığının % 0, kontrol grubunda CC genotip sıklığının % 76, CT genotip sıklığının % 22,4, TT genotip sıklığının da % 1,6 olarak belirlemişler ve MMP-2 C1306T polimorfizminin baş ve boyun kanserlerinin gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Doğu Asyalılarla yapılan çalışmalara ek olarak, Avrupa'da yapılan çalışmalardan, Lamblin ve arkadaşlarının Fransa Lille üniversitesinde anjiyografi yapılan 3862 kronik arter hastası ile yaptıkları bir çalışmada (65) 1306 CC genotip sıklığını % 69, CT genotip sıklığını % 28 ve TT genotip sıklığını % 3 olarak belirlemişlerdir. Mizon-Gerard ve arkadaşları yine Fransa Lille üniversite hastanesine müracaat eden, sol ventriküler disfonksiyonlu hastalarla yaptıkları çalışmada (34) 1306 CC genotip sıklığını % 56, CT genotip sıklığını % 38 ve TT genotip sıklığını da % 6 olarak belirlemişlerdir. Vasku ve arkadaşları da Çek kronik triple damar hastalarında yaptıkları çalışmada (104), 1306 CC genotip sıklığını

% 60, CT genotip sıklığı % 35 , TT genotip sıklığı % 5, kontrol grubunda CC genotip sıklığı % 53, CT genotip sıklığı % 42 ve TT genotip sıklığı % 5 olarak bildirmişlerdir. Bütün bu çalışmalardan, Uzak doğulu hastalarda, CC genotip görülme sıklığının % 80 dolaylarında olduğu ve bu genotipin, önemli bir risk faktörü oluşturduğu görülmektedir. Buna karşılık Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda, bizimle uyumlu olarak, CC genotip görülme sıklığı daha düşük olup, sağlıklı kişilerle hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur.

Çalışmamızda, kontrol ve tüm hasta bireyleri MMP-9 C1562T genotip dağılımı ve alel sıklığı yönünden incelediğimizde (Tablo 4.9, 4.10), kontrollerde; 1562 CC genotip sıklığı % 67, CT genotip sıklığı % 30, TT genotip sıklığı % 3, tüm hastalarda; 1562 CC genotip sıklığı % 75, CT genotip sıklığı % 24, TT genotip sıklığı % 1 olarak belirlendi. 1562 T alel sıklığı kontrollerde % 18, hastalarda % 13 bulundu. Kontrol ve hastalar arasında genotip ve alel sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Rollin ve arkadaşlarının 90 akciğer kanserli Kafkasyalı hastada yaptıkları çalışmada (86), 1562 CC genotip sıklığının % 76, CT genotip sıklığının % 24, TT genotip sıklığının % 0 olduğu, kontrol grubunda ise CC genotip sıklığının % 71, CT genotip sıklığının % 23 ve TT genotip sıklığının da % 6 olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, genotip sıklığının hasta ve kontroller arasında önemli düzeyde farklı olmadığını bildirmişlerdir. Wang ve arkadaşları, 243 küçük hücreli olmayan akciğer kanserli kuzey Çinli hasta ile yaptıkları çalışmalarında (107), 1562 CC genotip sıklığının % 77,4, CT genotip sıklığının % 21,8, TT genotip sıklığının % 0,8 olduğunu, kontrol grubunda ise CC genotip sıklığının % 79,4, CT genotip sıklığının % 20,6 ve TT genotip sıklığının da % 0 olduğunu belirlemişlerdir. Sonuçta, MMP-9 C1562T polimorfizminin Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinin lenfatik metastazında ve hassasiyeti belirlemede iyi bir belirteç olamayacağını bildirmişlerdir. Buna karşılık, Minematsu ve arkadaşları 110 sigara içen ve 94 sigara içmeyen Japon ile yaptıkları çalışmada (71), C1562T polimorfizm görülme sıklığının sigara içenlerde CC % 68, CT % 29 ve TT % 3, sigara içmeyenlerde ise CC % 73, CT % 23 ve TT % 4 olarak belirlemişler, MMP-9 C1562T polimorfizminin, sigaranın neden olduğu akciğer

amfizemi gelişimi için genetik bir faktör olarak rol oynadığını bildirmişlerdir. Jones ve arkadaşlarının abdominal aortik anevrizmalı 414 Yeni Zellandalı hastada yaptıkları çalışmada (54), 1562 CC genotip sıklığının % 62,1, CT genotip sıklığının % 35, TT genotip sıklığının % 2,9 olduğunu, kontrol grubunda ise CC genotip sıklığının % 71,5 CT genotip sıklığının % 28 ve TT genotip sıklığının da % 0,5 olduğunu belirlemişlerdir. Bu sonuçlara göre, T alelinin, kontrol ile karşılaştırıldığında, abdominal aortik anevrizma ile önemli şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Grieu ve arkadaşlarının Avusturalyalı 251 meme kanseri hastada yaptıkları çalışmada (38), 1562 CC genotip sıklığının % 76 CT genotip sıklığının % 22, TT genotip sıklığının % 2 olduğunu, meme kanser fenotip ve sonucunun, MMP genlerinin yaygın fonksiyonel polimorfizmleri tarafından etkilenebileceğini bildirmişlerdir. Kardiyovasküler hastalığı olan 1127 Alman ile yapılan bir çalışmada (9), bu hastaların 1019'unda MMP-9 polimorfizm sıklığı incelenmiş, genotip sıklıkları, CC % 76, CT % 22, TT % 2 olarak belirlenmiştir. Gerard ve arkadaşları Fransada, yaptıkları çalışmada (37), sol ventriküler disfonksiyonlu hastalarda MMP-9 polimorfizm sıklığını incelemişlerdir. Bu inceleme sonucu, genotip sıklıklarının CC genotipinin % 77, CT genotipinin % 21 ve TT genotipinin % 2 olduğunu tesbit etmişlerdir. Keleş ve arkadaşlarının kronik periodontitli 70 Türk hasta ile yaptıkları çalışmada (57), 1562 CC genotip sıklığının % 81,4, CT genotip sıklığının % 18,6, TT genotip sıklığının da % 0 olduğunu belirlemişler ve sonuç olarak, MMP-9 C1562T polimorfizminin, şiddetli kronik periodontit ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bütün bu çalışmalar sonucunda, MMP-9 C1562T polimorfizminin görülme sıklığının, hastalıklara göre, fark gösterse de toplumlar arasında bir farklılık göstermediği görülmektedir.

Çalışmamızda, tüm hasta grubunda MMP-2 enzim aktivitesi, kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Buna karşılık kontrol ve tüm hasta grubu, kendi içlerinde genotiplere göre enzim aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında, genotipler arasında istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadı. Hasta alt grupları incelendiğinde, hem kendi aralarında hem de kendi içlerinde genotiplere göre enzim aktivitesi yönünden istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermedi (**Tablo 4.11**).

Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak; değişik hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda (95,102,109,110), MMP-2 enzim aktivitesinin, kontrollere göre, hastalarda önemli düzeyde yüksek olduğu vurgulanmış ve enzim aktivitesi değerinin bazı hastalıklarda iyi bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Buna karşılık Zucker ve arkadaşları (121) kanserli hastalarda, Chau ve arkadaşları da (15) yaşa bağlı makular dejenerasyonda, MMP-2 enzim aktivitesinin önemli bir farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, tüm hasta grubunda MMP-9 enzim aktivitesi kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Buna karşılık kontrol ve tüm hasta grubu kendi içlerinde, genotiplere göre enzim aktivitesi yönünden karşılaştırıldığında, kontrol grubunda genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, tüm hasta grubunda CT genotipine sahip bireylerde enzim aktivitesi diğer iki genotipe nazaran önemli düzeyde yüksek bulundu. Hasta alt grupları incelendiğinde, sadece Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri- Squamoz alt grubunda CT genotipine sahip bireylerin enzim aktiviteleri, diğer iki genotipe göre önemli düzeyde yüksek bulundu (**Tablo 4.12**). Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, akciğer kanserli hastalarla yapılan çeşitli çalışmalarda da (24,47,50,63,94), bu hastaların MMP-9 enzim aktivitelerinin önemli düzeyde yüksek olduğu vurgulanmış, özellikle Soydi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (94) MMP-9 enzim aktivitesinin klinikte iyi bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol, tüm hasta grupları ile Küçük Hücreli, Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserli hasta alt grubu ve evrelerine ait GAPDH, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonu (**Tablo 4.23, 4.24**) incelendiğinde, kontrole göre tüm hasta grubunda MMP-2 ve TIMP-1 ekspresyonunun istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu bulundu. Hasta alt grupları ve evreleri ele alındığında ise sadece MMP-2 ekspresyonu, Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri-adenokarsinom alt grubunda, evre 2’de, diğer evrelere göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Suziki ve arkadaşları (98), Yamamura ve arkadaşları (114) ile Ishikawa ve

arkadaşları (51) yaptıkları çalışmalarda, Kck Hcreseli Olmayan Akciğer Kanserinin yayılmasında, bizimle uyumlu olarak, MMP-2 ekspresyonu artışının önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirilmişlerdir. Yine bizim çalışmamızla uyumlu olarak, Gouyer ve arkadaşları (37) ile Fong ve arkadaşlarının (30), yaptıkları çalışmalar da TIMP-1'in aşırı derecede ekspresyonunun Kck Hcreseli Olmayan Akciğer Kanserli hastalarda, bağımsız bir prognostik belirteç olduğunu bildirilmiştir. Buna karşılık bizim bulgularımıza zıt olarak, Leinonen ve arkadaşları immunohistokimyasal olarak akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada (66), MMP-9 'un yüksek oranda eksprese olduğunu göstermişlerdir. Yine zalp ve arkadaşları (79) ile zdemir ve arkadaşları (80) farklı kanser olgularında immunohistokimyasal olarak yaptıkları çalışmalarda, MMP-9 ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir.

6. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada sonuç olarak;

1. Akciğer kanseri için erkek cinsiyet, asbest teması ve sigara içiminin risk faktörleri olabileceği,
2. LDH düzeyinin akciğer kanserinde önemli derecede yükseldiği,
3. Akciğer kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında, C1306T ve C1562T genotipleri ile 1306 C -T ve 1562 C-T alel sıklıklarının önemli bir farklılığının olmadığı,
4. Akciğer kanserli hasta grubunda, her iki genotip kendi arasında istatistiksel karşılaştırıldığında, CC genotipinin diğer genotiplere göre önemli düzeyde yüksek olduğu,
5. MMP-2 enzim aktivitesinin, hastalarda kontrol gruba göre önemli düzeyde yüksek olduğu,
6. MMP-2 enzim aktivitesi genotiplere göre incelendiğinde, kontrol grubuna göre C1306T polimorfizminde CC ve CT genotipli hastalarda yüksek olduğu,
7. MMP-9 enzim aktivitesinin, hastalarda, kontrol gruba göre önemli düzeyde yüksek olduğu,
8. MMP-9 enzim aktivitesi genotiplere göre incelendiğinde, kontrol grubuna göre C1562T polimorfizminde CC ve CT genotipli hastalarda yüksek olduğu,
9. Araştırmamızdaki tüm parametreler ile plazma MMP-2 enzim aktivitesi arasındaki ilişki, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, MMP-2 enzim aktivitesi ile absöü nötrofil, LDH ve sodyum arasında pozitif, asbest ve absöü eozinofil arasında da negatif bir ilişki olduğu,

10. Araştırmamızdaki tüm parametreler ile plazma MMP-9 enzim aktivitesi arasındaki ilişki, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, MMP-9 enzim aktivitesi ile Cl arasında pozitif, amilaz arasında negatif ilişki olduğu,
11. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 ekspresyonu incelendiğinde, tüm hasta grubunda MMP-2 ve TIMP-1 ekspresyonunun İstatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi.

Bütün bu sonuçlarımız, MMP-2 ve MMP-9 enzim aktivitesi belirlenmesinin, akciğer kanser tanısına yardımda kullanılabilir belirteç olabileceğini ve özellikle CTCT heterozigot bireylerde, MMP-9 enzim aktivitesi önemli düzeyde yüksek olduğundan, bu genotipin bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ak, G., Metintaş, M., Metintaş, S., Erginel, S., 2006, Akciğer kanserli Olguların Tanı Aşamasındaki Evrelerini Etkileyen Epidemiyolojik, Klinik Ve Radyolojik Özellikler , Osmangazi Tıp Dergisi, 28 (1): 17-31 s
2. Apakkan S., Özmen, D., Bayındır, O., 2001, Metalloproteinazlar, İnhibitörleri ve ilişkili Fizyolojik ve Patolojik Durumlar, Türkiye Klinikleri J Med Sci, 21:332-342 s.
3. Arthur, M., 2000, Fibrogenesis II. Metalloproteinases And Their İnhibitors İn Liver Fibrosis, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 279: 245–249 p.
4. Atkinson j., Senior , R.M., 2003, Matrix Metalloproteinase-9 in Lung Remodeling, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. Vol. 28, 12–24 p.
5. Augustine, A., Harris, R., Wynder, E.L., et al., 1989, Compensation As A Risk Factor For Lung Cancer İn Smokers Who Switch From Nonfilter To Filter Cigarettes, Am J Public Health; 79; 188-191p.
6. Aygencel, Ş.G., Oğuzülgen, K., Öztürk, C., 2005, Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Uzun Dönem Sağkalımda Prediktif Ve Prognostik Faktörlerin Gözden Geçirilmesi, Toraks Dergisi,6(1); 81-84, s.
7. Baker, E.,A., Leaper, D.J., 2003, The Plasmimogen Activator And Matrix Metalloproteinase Systems İn Colorectal Cancer: Relationship To Tumour Pathology, Eur J Cancer, 981-988 p.
8. Björklund, M., Koivunen, E., 2005, Gelatinase-Mediated Migration And İnvasion Of Cancer Cells, Biochimica Et Biophysia Acta, 1775: 37-69p.
9. Blankenberg, S:, Rupprecht, H.J., Poirier, O., Bickel, C., 2003, Plasma Concentrations and Genetic Variation of Matrix Metalloproteinase 9 and Prognosis of Patients With Cardiovascular Disease, Circulation, 107; 1579-1585 p.
10. Bloomston, M., Zervos, E., Rosemurgy, A.S.,2002, Matrix Metalloproteinases and Their Role in Pancreatic Cancer: A Review of Preclinical Studies and Clinical Trials, Annals of Surgical Oncology, 9(7):668–674 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

11. Brew, K., Dinakarbandian, D., Nasage, H., 2000, Tissue Inhibitors Of Metalloproteinases: Evolution, Structure And Function, *Biochimica Et Biophysica Acta*, 267-283 p.
12. Brown, P., 1998, Matrix Metalloproteinase Inhibitors, *Breast Cancer Research And Treatment*, 52: 125-136 p.
13. Chakrabarti, S., Kamala, P., 2005 Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) And MMP-9 In Pulmonary Pathology, *Experimental Lung Cancer*, 31: 599-621 p.
14. Chakraborti, S., Mandal, M., Das, S. Et Al., 2003, Regulation of matrix metalloproteinases: An overview, *Molecular and Cellular Biochemistry* 253: 269–285 p.
15. Chau, k., Sivaprasad, s., Patel, N., Donaldson, T., Et Al., 2007, Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in agerelated macular degeneration , *Eye advance online publication*, 16 ;1-5, p.
16. Chunyuan, Y., Pan, K., Xing, D., Et Al., 2002, Correlation Between A Single Nucleotide Polymorphism In The Matrix Metalloproteinase-2 Promoter And Risk Of Lung Cancer, *Cancer Research*, 6430-6433 p.
17. Corbel, M., Boichot, E., Langente, V., 2000, Role Of Gelatinases MMP-2 and MMP-9 in Tissue Remodeling Following Acute Lung Injury, *Brazilian Journal Of Medical And Biological Research*, 749-754 p.
18. Coussens, L.M., Fingleton, B., Matrisian, L.M., 2002, Matrix Metalloproteinase Inhibitors And Cancer: Trials And Tribulations, *Science*, 2387-2392 p.
19. Cox, G., Steward, K,J., 1999, The Plazmin Cascade And Matrix Metalloproteinases In Non- Small Cell Lung Cancer, *Thorax*, 169-179 p.
20. Curran, S., Murray G.M., 1999, Matrix Metalloproteinases In Tumour Invasion And Metastasis, *J. Pathol.* 189: 300–308 p.
21. Çilli, A., Özdemir, T., Özbek, Ö., Yakışan, A., 2003, Akciğer Kanserli Hastalarda KOAH Birlikteliği, *Solunum*, 5; 20-24 s.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

22. De Souza ,A.P., Trevillato ,R.M., Scarel-Caminaga, R.M., Et Al., 2005, Analysis Of The MMP-9 (C1562T) And TIMP-2 (G418C) Gene Promotör Polymorphisims İn Patients With Chronic Periodontitis, J Clin Periodontol, 32; 207-211 p.
23. Duffy, M., Teresa, M., Hill, A., Mcdermott, E., 2000, Metalloproteinases: Role İn Breast Carcinogenesis, İnvacion And Metastasis, Breast Cancer Res, 252- 257 p.
24. E. Hrabec,E., Streck, M., Nowak, D., Et Al., 2001, Elevated Level Of Circulating Matrix Metalloproteinase-9 İn Patients With Lung Cancer, Respiratory Medicine 95; 1–4, p.
25. Ellerbroek, S. M., Stack, S. M., 1999, Membrane Associated Matrix Metalloproteinases İn Metastasis, Bioessays 21:940–949p.
26. Engin, K., Özyardımcı, N., 2001, Akciğer Kanseri Tanı Ve Tedavide Temel İlkeler Ve Uygulamalar, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul.
27. Erbaycu, A.E., Tuksavul, F., Uslu, Ö., Güneş, Ö., ET Al., 2006, Akciğer Kanseri Olgularında Eşlik Eden Hastalıkları, Akciğer Arşivi, 7; 16-18 s.
28. Erdal N.B., Kosku, M., Aksoy, F., Şengül, C., 2004, Bone Marrow Involvement in Small Cell Lung Cancer Turkish Respiratory Journal,;5:(1); 32-35 p.
29. Fidaner C, Eser SY, 2001, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry. Eur J Cancer; 37(1): 83-92 p.
30. Fong, K. M., Kida, y., Zimmerman, p.v., Et al., 1996, TIMP1 and Adverse Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer, Clinical Cancer Research, 2; 1369-1372, p.
31. Fridman, R., Toth, M., Chvyrkova, I., Et Al., 2003, Cell Surface Association Of Matrix Metalloproteinase- 9 (Gelatinase B), Cancer And Metastasis Rewievs, 22; 153-166 p.
32. Gayaf, M., CıkrıkcıoLu, B., Güldaval, F., Et Al., 2003, Akciğer Kanseri Erkek Hastalar ve Ailede Kanseri Öyküsü. Solunum, 5; 190-193 s

KAYNAKLAR (devam ediyor)

33. Gazdar, A. F., Thun, M., 2007, Lung Cancer, Smoke Exposure, and Sex, *Journal of Clinical Oncology*, 25; 469-471p
34. Gerhards, S., Jung, K., Koeng, F., Et Al., 2001, Excretion Of Matrix Metalloproteinases 2 And 9 In Urine Is Associated With A High Stage And Grade Of Bladder Carcinoma, *Urology*, 675- 679 p.
35. Gianelli, G., Antonaci, S., 2002, Gelatinases And Their Inhibitors In Tumor Metastasis: From Biological Research To Medical Applications, *Histol Histopathol* 17: 339-345 p.
36. Gordon JL, Drummond AH, Galloway WA., 1993, Metalloproteinase inhibitors as therapeutics. *Clinical and Experimental Rheumatology* 11(Suppl.8), 91-94 p.
37. Gouyer, V.R., Conti, M., Devos, P., Zerimech, F. Et Al., 2005,: Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase 1 Is An Independent Predictor Of Prognosis In Patients With Non small Cell Lung Carcinoma Who Undergo Resection With Curative Intent, *Cancer*, 103:1676–84 p.
38. Grieu, F., Q İli, W., Lacopetta, B., 2004, Genetic Polymorphisms In The MMP-2 and MMP-9 Genes And Breast Cancer Phenotype, *Breast Cancer Research And Threatment*, 197-204 p.
39. Gueders, M.M., Foidart, J.M., Noel, An., Et Al., 2006, Matrix Metalloproteinases And Tissue İnhibitors Of MMPs İn The Respiratory Tract : Potential İmplications İn Asthma And Other Lung Disease, *European Journal Of Pharmacology*, 1-12 p.
40. Guo, By., Li, Q., Li, P. Et Al.: Tissue İnhibitor Of Metalloproteinases-4 Suppress Vascular Smooth Muscle Cell Migration And İnduce Cell Apoptosis.
41. Güllüoğlu, M.N., Kılıçaslan, Z., Kalaycı, G. 2005, Akciğerin Küçük Hücreli Dışı Karsinomlarında Sitomorfolojik ve Klinikopatolojik Özellikler Arasındaki ilişki. *Toraks Dergisi*;6(3):181-188 s.
42. Güneş, H., V., 2006, Moleküler Hücre Biyolojisi, Kaan Kitabevi, 2. Baskı, Eskişehir.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

43. Handsley, M. .M., Edwards, D.R., 2005, Metalloproteinases and Their Inhibitors In Tumor Angiogenes, *Int. J. Cancer*, 849-860 p.
44. Hastürk, S., Yüksel, M., 2000, Akciğer Kanseri, Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul.
45. Haydaroğlu, A., 2000: Akciğer Kanserleri Tanı Ve Tedavi, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir.
46. Hofmann, U.B., Houben, R., Bröcker, E., Et Al., 2005, Role Of Matrix Metalloproteinases In Melanoma Cell İnvasion, *Biochimic*, 87; 307-314 p.
47. Hoikkalaa, S., Pa"Ä"Kko" P., Soini, Y., Et Al., 2005, Tissue MMP-2/TIMP-2-complex are better prognostic factors than serum MMP-2, MMP-9 or TIMP-1 in Stage I–III lung carcinoma, *Cancer Letters* xx, 1–8 p.
48. Hornebeck, W., Lambert, E., Petitfere, E., Et Al., 2005, Beneficial And Detrimental Of Tissue İnhibitor Of Metalloproteinase-1 İn Tumor Progression, *Biochimie*, 87; 377-383 p.
49. Huhtala, P., Chows, L.T., Tryggvason, K., 1990, Structure Of The Human Type IV Collagenase Gene, *The Journal Of Biological Chemistry*, 265; 11077- 11082 p.
50. Iizasa, T., Fujisawa, T., Suzuki, M., Motohashi, S., Et Al., 1999, Elevated Levels of Circulating Plasma Matrix Metalloproteinase 9 in Non-Small Cell Lung Cancer Patients, *Clinical Cancer Research*, 5; 149–153 p.
51. Ishikawa, S., Takenaka, K., Yanagihara, K., Miyahara, R., Et Al., 2004, Matrix Metalloproteinase-2 Status in Stromal Fibroblasts, Not in Tumor Cells, Is a Significant Prognostic Factor in Non–Small-Cell Lung Cancer *Clinical Cancer Research* , 10 ; 6579–6585, p.
52. Itoh, Y., Takamura, A., Ito, N., Et Al., 2001, Homophilic Complex Formation Of MT1- MMP Facilitates Pro- MMP-2 Activation On The Cell Surface And Promotes Tumor Cell İnvasion, *The Embo Journal*, 20; 4782-4793 p.
53. Jhon, A., Tuszynski, G., 2001, The Role Of Matrix Metalloproteinases İn Tumor Angiogenesis And Tumor Metastasis, *Pathology Oncology Research*, 7: 14-23 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

54. Jones, G., Phillips, V.L., Harris, E. L., Rossaak, J.I., 2003, Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm *Journal Of Vascular Surgery*,38; 1363-1367, p.
55. Kalkan, N., 2005, Primer Akciğer Karsinomu Nedeni İle Opere Olan Hastaların Takibinde Otofloresan Bronkoskopinin Yeri, Sağlık Bakanlığı Yedikule Göğüs Hastalıkları Ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,.
56. Kaya, E., 2006, Akciğer Kanseri Olguların Brons Lavajı Ve Serum Örneklerinde Human Metapneumovirus Rastlanma Sıklığı Ve Akciğer Kanseri ile Human Metapneumovirus Arasındaki ilişki, Uzmanlık Tezi, Manisa.
57. Keleş, Gunes, S., Sumer, P., 2006, Association of Matrix Metalloproteinase-9 Promoter Gene Polymorphism With Chronic Periodontitis, *Journal of Periodontology*, 77; 1510-1514, p.
58. Kırkıl, G., Deveci, F., Turgut, T., Muz, H.M., 2005, Akciğer Kanserinin Epidemiyolojik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi, *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*, 19(3), 165-169 s.
59. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson, W.G., 1999, Matrix Metalloproteinases And Metastasis, *Cancer Chemother Pharmacol* , 42-51 s.
60. Konukoğlu D, Turhan S. M., 2005, Moleculer Basis Of Angiogenesis Mechanisms And Tumor Angiogenesis, *Cerrahpaşa J Med*; 36: 42-48 p.
61. Köktürk, N., Kırıçoğlu, C., Öztürk, C., 2003, Akciğer Kanseri Moleküler Biyolojisi, *Solunum*, 5:127-138 s.
62. Kumagai, K., Ohno, K., Nawata, J., Et Al. 2002, The İnvolvement Of Matrix Metalloproteinases İn Basement Membrane İnjury İn A Murine Model Of Acute Allergic Airway İnflammation, *Clin Exp. Allergy*, 32; 1527- 1534 p.
63. Laack, E., Köhler, A., Kugler, C., Et Al., 2002, Pretreatment Serum Levels Of Matrix Metalloproteinase-9 And Vascular Endothelial Growth Factor İn Non-Small-Cell Lung Cancer, *Annals Of Oncology* 13: 1550–1557, p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- 64.** Lambert, E., Dasse, E., Haye, B., Et Al., 2004, TIMPs Multifunctional Proteins, Clinical Reviews In Oncology/ Hematology, 49; 187-198 p.
- 65.** Lamblin, N.; Bauters, C.; Hermant, X.; Lablanche, J., Et Al., 2002, Polymorphisms In The Promoter Regions Of Mmp-2, Mmp-3, Mmp-9 And Mmp-12 Genes As Determinants Of Aneurysmal Coronary Artery Disease, Journal Of The American college of cardiology 40; 43-48, P.
- 66.** Leinonen, T., Pirinen, R., Böhm, J., Johansson, R., Et Al., 2006, Expression of matrix metalloproteinases 7 and 9 in non-small cell lung cancer Relation to clinicopathological factors, catenin and prognosis, Lung Cancer, 51; 313—321, p.
- 67.** Lochart, A.C., 2003, Matrix Metalloproteinases, Angiogenesis and Cancer, Clinical Cancer Research, 551-554 p.
- 68.** Lynch, C.C., Matrisian, L.M., 2002, Matrix Metalloproteinases In Tumor-Host Cell Communication, Differentiation, 70; 561-573 p.
- 69.** McCawley, L., Matrisian, L. M., 2000, Matrix Metalloproteinases: Multifunctional Contributors To Tumor Progression, Molecular Medicine Today, 149-156 p.
- 70.** Miao, X., Yu, C., Tan, W., Et Al., 2003, A Functional Polymorphism Matrix Metalloproteinase-2 Gene Promoter (-1306 C/T) Is Associated With Risk Of Development But Not Metastasis Of Gastric Cardia Adenocarcinoma, Cancer Research, 3987-3990 p.
- 71.** Minematsu, N., Nakamura, H., Tateno, H., Nakajima, T., Et al., 2001, Genetic Polymorphism in Matrix Metalloproteinase-9 and Pulmonary Emphysema Biochemical and Biophysical Research Communications, 289; 116–119, p.
- 72.** Nagase, H., Woessner, F., 1999, Matrix Metalloproteinases, The Journal Of Biological Chemistry, 30; 2191-2194 p.
- 73.** Newby, A., 2005, Matrix Metalloproteinases Regulate Migration, Proliferation, And Death Of Vascular Smooth Muscle Cells By Degrading Matrix And Non- Matrix Substrates, Cardiovascular Research, 1-11 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

74. Nguyen, M., Aekell, J., Jackson, C., 2001, Human Endotelhial Gelatinases And Angiogenesis, The İnternational Journal Of Biochemistry And Cell Biology, 33; 960-970 p.
75. Nie D, Tang K, Diglio C, Kennth VH., 2000, Eicosanoid regulation of angiogenesis: role of endothelial arachidonate 12-lipoxygenase. Blood; 95: 2304-2311 p.
76. O-charoenrat, P., Khantapura, P., 2006, The role of genetic polymorphisms in the promoters of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 genes in head and neck cancer, Oral Oncology 42; 257–267, p.
77. Olgay, S., Yetgin, S., 2003, Anjiogenezis, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi, 46: 139-147 s.
78. Opendakker, G., Van Den Sten, P., Dubois, B., Et Al., 2001, Gelatinase B Functions As Regulator And Effector İn Leukocyte Biology, Journal Of Leukocyte Biology, 69: 851-859 p.
79. Özalp, S., Tanir, H.M., Yalçın, O.T., Kabukçuoğlu S., Et Al., 2003, Prognostic Value Of Matrix Metalloproteinase- 9 (Geletinase B) Expression İn Epithelial Ovarian Tumors, Eur J Gynaecol Oncol, 417-420 p.
80. Özdemir, E., Kakehi, Y., Okuno, H., Et Al. 1999, Role Of Matrix Metalloproteinase- 9 İn The Basement Membrane Destruction Of Superficial Urothelial Carcinomas, The Journal Of Urology , 1359-1363 p.
81. Özuysal, S., 2001, Tümöral Anjiogenezis, The Turkish Journal of Pathology, 17 (3-4): 90-93 s.
82. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J., 1999, Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin; 49:33-64 p.
83. Pia Heikkilä, 2005, Effect of Bisphosphonates and Small Cyclic Peptides On Matrix Metalloproteinases And Human Cancer Cells, Faculty of Medicine, University of Helsinki.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- 84.** Polette,M., Birembaut, P., 1998, Membrane-Type Metalloproteinases İn Tumor İnvasion, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 30; 1195-1202 p.
- 85.** Price, S., Greaves, D. R., Watkins, H., 2001, İdentification Of Novel, Functional Genetic Variants İn The Human Matrix Metalloproteinase -2 Gene, The Journal Of Biological Chemistry, 10; 7549,7558 p.
- 86.** Rollin, J., R'eginaa, S., Vourc'h, P., Iochmanna, s., Et Al., 2007, Influence of MMP-2 and MMP-9 promoter polymorphisms on gene expression and clinical outcome of non-small cell lung cancer, Lung Cancer, 56; 273-280, p.
- 87.** Rundhaug, J.E., 2005, Matrix Metalloproteinases And Anjiogenesis, J. Cell. Mol. Med., 9; 267-285.
- 88.** Sethi C.S, Bailey T.A, Luthert PJ, Chong N.H.V., 2000, Matrix Metalloproteinase Biology Applied To Vitreoretinal Disorders. Br J Ophthalmol 84:654-64 p.
- 89.** Shipley, M., Doyle, G.R., Fliszar, C., Et Al., 1996, The Structure Basis Fort He Elastolytic Activity Of The 92 kDa And 72 kDa Gelatinases, Tha Journal Of Biological Chemistry, 271; 4335-4341 p.
- 90.** Shravan, K., Chintala, J., Jasti, S., 1999, Matrix Metalloproteinases And Their Biological Function İn Human Gliomas, Int. J. Devl Neuroscience, 17; 495-502 p.
- 91.** Siegfried S.M., 1999, Biology And Chemoprevention Of Lung Cancer. Chest;113(Suppl): 40-45 p.
- 92.** Smutzer, G., 2002, Matrix Metalloproteinases And Their İnhibitors Play Key Roles İn Tissue Remodeling And Pathogenesis Of Metastatic And İnflammatory Diseases, The Scientist, 16; 1-5 p.
- 93.** Songür, N., Kuru,B., Ok, U., 2005, İleri Evre Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserlerinde Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler, Toraks Dergisi, 6(2):91-97 s.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- 94.** Soydiñ, H., Çamlıca, H., Duranyıldız, D., Kaytan Sağlam, E., ark., 2006, Matriks metalloproteinazlar ve akciğer kanseri, Türk Onkoloji Dergisi ,21(2); 53-56 s.
- 95.** Staack, A., Badendieck, S., Schnorr, D., Et Al., 2006, Combined determination of plasma MMP2, MMP9, and TIMP1 improves the non-invasive detection of transitional cell carcinoma of the bladder, BMC Urology, 6; 1-12, p.
- 96.** Stefanidakis, M., Koivunen, E., 2006, Cell-Surface Association Between Matrix Metalloproteinases And İntegrins: Role Of The Complexes İn Leukocyte Migration And Cancer Progression, Blood, 108: 1441-1450 p.
- 97.** Stokkel, M.P., Van Eck-Smit, B.L., Zwinderman, A.H., Et Al., 1997, The diagnostic value of pretreatment serum LDH in patients with limited disease small-cell lung carcinoma, Int J Biol markers, 12(4), 162-167 p.
- 98.** Suzuki, M., Iizasa, T., Fujisawa, T., Baba, M., Et Al., 1998, Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases in Non-Small-Cell Lung Cancer, Invasion & Metastasis,18;134-141, p.
- 99.** Tas, F., Aydiner, A., Demir, C., Topuz, E., 2001, Serum Lactate Dehydrogenase Levels at Presentation Predict Outcome of Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer, American Journal of Clinical Oncology. 24(4), 376-378 p.
- 100.** Topu, Z., Ülger, F., Numanoğlu, N., 2004, Ailesel Kanser Hikayesi Ve Akciğer Kanseri, Tüberküloz Ve Toraks Dergisi, 52; 130-136 p.
- 101.** Toraks Dergisi Ek , 2006-Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi, Cilt 7, Sayı 2, 001-035 s.
- 102.** Tutton. M.G., George, M.L., Eccles, S.A., Et Al., 2003, Use Of Plasma MMP-2 And MMP-9 Levels As A Surrogate For Tumour Exprssion İn Colorectal Cancer Patients, İnt. J. Cancer, 541- 550 p.
- 103.** Ünsal, E., Atalay, F., Atikcan, Ş., Yilmaz A., 2004, Prognostic Significance Of Hemostatic Parameters İn Patients With Lung Cancer, Respiratory Medicine 98; 93–98, p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- 104.** Vasku, A., Goldbergova,M., Holla, L. I., Siskova, L., Et Al., 2004, A Haplotype Constituted Of Four MMP-2 Promoter Polymorphisms (- 1575 G/A, -1306 C/T, -790 T/G And -735 C/T) Is Associated With Coronary Triple- Vessel Disease, *Matriks Biology*, 585-591 p.
- 105.** Vihinen, P., K`Ah`Arı , V., 2002, Matrix Metalloproteinases In Cancer: Prognostic markers And Therapeutic Targets, *Int. J. Cancer*: **99**, 157–166 p.
- 106.** Visse, R., Nagase, H., 2003, Matrix Metalloproteinases And Tissue Inhibitors Of Metalloproteinases, Structure, Function And Biochemistry, *Circulation Research*, 827-839 p.
- 107.** Wang,Y., Fang, S., Weia, L., Et Al, 2005, No association between the C-1562T polymorphism in the promoter of matrix metalloproteinase-9 gene and non-small cell lung carcinoma, *Lung Cancer* 49, 155-161 p.
- 108.** Wojtowicz-Praga, S.,M., Dickson, R. B., Hawkins, M.J., 1997, Matrix Metalloproteinase İnhibitors, *Investigation New Drugs* 15: 61-75 p.
- 109.** Won Lee, S., Song , K.E., Shin, D.S., Ahn, S.M., Et Al., 2005, Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes, *Diabetes Research and Clinical Practice* 69; 175–179 p.
- 110.** World Health Organization. Histological typing of lung and pleural tumors. World Health Organization, 1999, Copenhagen
- 111.** Wu, A.N., Fontham, E.T.H , Reynolds, P., Greenberg, R.S., Buffler, P., 1996, Family History Of Cancer And Risk Of Lung Cancer Among Lifetime Nonsmoking Women İn The United States, *Am J Epidemiol*, 143; 535-42, p.
- 112.** Wu, A.N., Yu, M.C., Thomas, D. C., Pike, M.C., Et Al., 1988, Personal And Family History Of Lung Disease As Risk Factors For Adenocarcinoma Of The Lung, *Cancer Research*, 48; 7279-7284, p.
- 113.** Xu, E., Lai, M., Lv, B., Et Al., 2004, A Single Nucleotide Polymorphism İn The Matrix Metalloproteinase-2 Promoter Is Associated With Colorectal Cancer, *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 999-10003 p.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- 114.** Yamamura, T., Nakanishi, K., Hiroi, S., Kumaki, F., Sato, H., Et Al., 2002, Expression of membrane-type-1-matrix metalloproteinase and metalloproteinase-2 in nonsmall cell lung carcinomas, *Lung Cancer* 35; 249–255 p.
- 115.** Ye, S., 2000, Polymorphism In Matrix Metalloproteinase Gene Promoters: Implication In Regulation Of Gene Expression And Susceptibility Of Various Diseases, *Matrix Biology*, 623- 629 p.
- 116.** Yoshizaki, T., Sato, H., Furukawa, M., 2002, Recent Advances In The Regulation Of Matrix Metalloproteinase 2 Activation: From Basic Research To Clinical Implication, *Oncology Reports*,9; 607-611 p.
- 117.** Yu, c., Zhou, y., Miao, x., Xiong, p., Et Al., 2004, Functional Haplotypes in the Promoter of Matrix Metalloproteinase-2 Predict Risk of the Occurrence and Metastasis of Esophageal Cancer , *Cancer Research* 64; 7622–7628, p.
- 118.** Zhang, X.M., Miao, X.P., Xiong, P., Et Al., 2004, Association Of Functional Polymorphisms In Matrix Metalloproteinase-2 And MMP-9 Genes With Risk Of Gastric Cancer In A Chinese Population, *Ai Zheng*, 23; 1233-1237 p.
- 119.** Zhou, Y., Yu, C., Miao, X., Et Al., 2005, Functional Haplotypes In The Promoter Of Matrix Metalloproteinase-2 And Lung Cancer Susceptibility, *Carcinogenesis* 26; 1117-1121 p.
- 120.** Zhou, Y., Yu,C., Miao, X., Tan, W., Et Al., 2004, Substantial Reduction In Risk Of Breast Cancer Associated With Genetic Polymorphisms In The Promoters Of Matrix Metalloproteinase-2 And Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase-2 Gene, *Carcinogenesis*, 399-404 p.
- 121.** Zucker, S., Lysik, R.M., Zarrabi, M., Stetler-Stevenson, W., Et al., 1992, Type IV Collagenase/Gelatinase (MMP-2) Is Not Increased in Plasma of Patients with Cancer, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1; 475-479, p.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı soyadı : Ayşegül BAYRAMOĞLU
Doğum Tarihi ve yeri : 22.03.1976 ESKİŞEHİR
Uyruğu : T.C
Medeni Durumu : Evli
İletişim adresleri : atbayramoglu@yahoo.com

Eğitim Durumu

İlkokul : İkiyıl İlköğretim Okulu ESKİŞEHİR
Ortaokul : Süleyman Çakır Lisesi ESKİŞEHİR
Lise : Süleyman Çakır Lisesi ESKİŞEHİR
Üniversite : Osmangazi üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji
Bölümü ESKİŞEHİR
Yüksek Lisans : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ESKİŞEHİR
Yabancı Dil : İngilizce

Üye olunan Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Tıbbi Biyoloji Derneği
Türkiye Biyoloji Derneği

Yayınlar

Poster : Ayşegül TOKİS BAYRAMOĞLU, Ayşe BAŞARAN,
Turgut DÖNMEZ, İrfan DEĞİRMENCİ, H. Veysi
GÜNEŞ: Mesane Kanserli Hastaların İdrar

- Örneklerinde Telomeraz Enzim Aktivitesi 7. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi, 2001, ESKİŞEHİR.
- Sözlü Bildiri : Aydın YENİLMEZ, Aydın ERKUL, Ayşegül BAYRAMOĞLU, Metin KALE, İrfan DEĞİRMENCİ: Sperm DNA ANALYSIS WITH SINGLE CELL GEL ELECTROPHORESIS (Comet) İn Fertile And İnfertile Men, 9th International Mediterranean Congress Of Urology , Antalya ,Turkey, 2005.
- : Aydın YENİLMEZ, Aydın ERKUL, Ayşegül BAYRAMOĞLU, Metin KALE, İrfan DEĞİRMENCİ: İnfliuence of Smoking on Fertility, 9th International Mediterranean Congress Of Urology , Antalya ,Turkey, 2005.
- Makale : Bayramoğlu, A., BAŞARAN, A., DÖNMEZ, T., DEĞİRMENCİ, İ., GÜNEŞ, H.V., Bayramoğlu, G.: Mesane Kanserli Hastaların İdrar Örneklerinde Telomeraz Enzim Aktivitesi, Fırat Sağlık bilimleri Dergisi (Yayına Kabul Edildi).

Bilimsel Etkinlikler

Bilimsel Toplantı (Kongre)

Düzenleme Kurulu Üyeliği : 7.Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi, 18-21 Eylül 2001, Eskişehir.

Katılınan kurslar

ve eğitim : ESOĞÜ Tıp Fakültesi Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM) 29 Eylül-1Ekim 2003 tarihleri arasında düzenlenen "II. Deneysel Hayvan

Çalışmaları Temel Eğitim Günleri” teorik ve pratik uygulama kursu.

Katılınan Kongreler : 8. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi katılım belgesi, 14-17 Ekim 2003, Adana.

7. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi katılım belgesi, 18-31 Eylül 2001, Eskişehir.

Yer Aldığı Projeler : Akciğer kanserli hastalarda MMP-2, MMP-9 gen polimorfizimleri, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 gen ekspresyon seviyeleri ve serum MMP-2, MMP-9 düzeylerinin araştırılması ”