

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MPO, ABCB1 ve MnSOD GEN POLİMORFİZMLERİNİN MEME
KANSERLİ HASTALARDA KULLANILAN ANTHRACYCLİNE
TEDAVİSİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzman Biyolog Nihal ÜREN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Biyoloji AD. Doktora Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ
2016

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MPO, ABCB1 ve MnSOD GEN POLİMORFİZMLERİNİN MEME
KANSERLİ HASTALARDA KULLANILAN ANTHRACYCLİNE
TEDAVİSİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzman Biyolog Nihal ÜREN

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Biyoloji AD. Doktora Programı İçin Öngördüğü
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Doç. Dr. Emel ERGÜL

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi Proje No: 2015/036 HD
Etik kurul numarası: KOÜ KAEK 2015/70

KOCAELİ
2016

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE




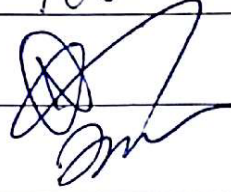

Tez Adı: MPO, ABCB1 ve MnSOD Gen Polimorfizmlerinin Meme Kanserli Hastalarda Kullanılan Anthracycline Tedavisine Etkisinin Araştırılması

Tez yazarı: Nihal ÜREN

Tez savunma tarihi: 04.08.2016

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Emel ERGÜL

Bu çalışma, sınav kurumumuz tarafından Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN	Prof. Dr. Ali SAZCI	
ÜYE(DANIŞMAN)	Doç. Dr. Emel ERGÜL	
ÜYE	Prof. Dr. Nihat Zafer UTKAN	
ÜYE	Doç. Dr. Neslihan ABACI	
ÜYE	Doç.Dr. Sema SIRMA EKMEKÇİ	

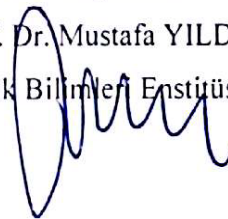
Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

15. /08/2016

Prof. Dr. Mustafa YILDIZ

KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖZET

MPO, ABCB1 ve MnSOD Gen Polimorfizmlerinin Meme Kanserli Hastalarda Kullanılan Anthracycline Tedavisine Etkisinin Araştırılması

Amaç: Antrasiklinler yüksek antineoplastik aktiviteleri nedeniyle meme kanseri tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biridir. Uygulanan bir ilacın farmakokinetiği ilaç alımı, atılım aktivasyon ve dağıtım yapan genlerdeki genetik varyasyonlar tarafından değiştirilebilir. MPO, ABCB1 ve MnSOD tedavi etkinliği, ilaç etkileşimleri ve anti kanser ilaç metabolizması üzerinde etkili olan gen arasında yer alır. Bu veriler doğrultusunda bu çalışmanın amacı MPO, ABCB1 ve MnSOD polimorfizmlerinin meme kanserli hastalarda kullanılan antrasiklin tedavisine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: MPO, ABCB1 ve MnSOD polimorfizmleri için 161 Antrasiklin tedavisi gören meme kanserli kadın hastanın DNA örnekleri kullanılarak PCR-RFLP yöntemi ile genotipleme yapıldı. Aynı zamanda hastaların klinik verileri ile genotipler karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile gruplar arasındaki farklılık student-t testi ve Mann Whitney-U Testi ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular: Antrasiklin tedavisi gören meme kanseri hastalarının %13.7'sinde nüks, %5'inde ise ikincil bir kanser geliştiği ve % 4.3'ünde kansere bağlı ölüm olduğu tespit edildi. MPO (rs2333227), ABCB1 (rs1128503, rs1045642) ve MnSOD (rs4880) polimorfizmlerle meme kanseri nüks oranları ve sağ kalım arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur (nüks için p : 0.924, 0.636, 0.907, 0.358 ve sağ kalım için p :0.441, 1.000, 0.660, 0.074). MnSOD (VV) genotipinin ise sağ kalım ile ilişkisi olduğu belirlendi ($p=0.048$). Aynı zamanda meme kanseri hastalarının bazı klinik bulguları ile MPO, ABCB1 ve MnSOD polimorfizmleri ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulundu.

Sonuç: Elde edilen bilgiler ışığında MPO (rs2333227) ve ABCB1 (rs1128503, rs1045642) polimorfizmlerinin antrasiklin tedavisinin yanıtına bir etkisinin olmadığı MnSOD (rs4880) polimorfizminin ise tedaviye yanıtta önemli olduğu bulunmuştur. İleriki çalışmalarda hasta sayının artırılması ve daha uzun takip sonucu daha net bilgilere ulaşılması, haplotip analiziyle genlerin birlikte davranış etkilerinin belirlenmesi ve popülasyonumuza özgü antrasiklin tedavisine yanıtta SNP haritasının oluşturulması hedeflenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, MPO, ABCB1, MnSOD, Anthracycline

İNGİLİZCE ÖZET

The Investigation of the Effects of the MPO, ABCB1 and MnSOD Gene Polymorphisms on Anthracycline Treatment in Breast Cancer Patients

Objective: Anthracyclines are one of the most commonly used agent in the treatment of breast cancer due to their high antineoplastic activity. Pharmacokinetics of an administered drug can be altered by drug intake, excretion activation and genetic variation in the genes responsible for circulation. MPO, ABCB1 and MnSOD genes play roles in therapeutic efficacy, drug interactions and anticancer drug metabolism. Based on these data, the purpose of this study is to investigate effects of the MPO, ABCB1 and MnSOD gene polymorphisms on anthracycline treatment in breast cancer patients.

Methods: Genotyping for MPO, ABCB1 and MnSOD polymorphisms from DNA samples of 161 women with breast cancer treated with anthracycline was done by PCR-RFLP method. Genotypes were compared with clinical data of patients by statistical analysis. Kolmogorov-Smirnov test was performed for conformity of normal distribution, student's t-test and Mann Whitney-U test were used to evaluate differences among groups and chi-square analysis was done for evaluation of relationship between categorical variables.

Results: The rate of recurrence was 13.7%, the rate of secondary cancer was 5% and the rate of deaths were 4.3% in anthracycline-treated women with breast cancer. It was found that there was no statically significant association between MPO (rs2333227), ABCB1 (rs1128503, rs1045642), MnSOD (rs4880) polymorphisms and the rate of recurrence and survival (p values for recurrence: 0.924, 0.636, 0.907, 0.358 and p values for survival: 0.441, 1.000, 0.660, 0.074, respectively). Statistically significant association was found between MnSOD (VV) genotype and survival (p=0.048). Also, there was significant association between some clinical data of breast cancer patients and MPO, ABCB1 and MnSOD polymorphisms.

Conclusions: The results indicated that whereas the polymorphisms of MPO and ABCB1 genes not have an impact on the response of anthracycline therapy, MnSOD (rs4880) polymorphism was found to be important in the response to the therapy. For further studies, longer follow-up of larger population can offer more decisive results and the combined effects of the genes can be determined by haplotype analysis. Also, the establishment of population-specific SNP map in response to anthracycline therapy is aimed in the future.

Key Words: Breast Cancer, MPO, ABCB1, MnSOD, Anthracycline

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince deneyim ve bilgisinden yararlandığım çalışmalarında bana her türlü kapıyı açık bırakan değerli hocam ve danışmanım Doç. Dr. Emel ERGÜL' e,

Sorduğum hiçbir soruyu geri çevirmeden tüm bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarına katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ali SAZCI' ya,

Çalışmamda bana materyal sağlayan, tüm destek ve bilgileriyle destek olan değerli hocam Prof. Dr. M. Bahadır GÜLLÜOĞLU 'na ve arkadaşım Uzm. Dr. Duygu Altınok 'a,

Değerli bilgi ve deneyimleriyle hep güler yüzüyle yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. N. Zafer UTKAN' a,

Sağladıkları destekten dolayı Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi'ne ve Kocaeli Üniversitesi Öğretim Görevlisi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğü'ne,

Benimle birlikte manevi olarak doktora yapan ve her türlü desteğiyle her zaman yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.

TEZİN AŞIRMA OLMADIĞI BİLDİRİSİ

Tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, çizim, çizelge ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimin herhangi bir yayından kısmen ya da tamamen aşırma olmadığını ve bir İntihal Programı kullanılarak test edildiğini beyan ederim.

09 /06/ 2016

Adı Soyadı: Nihal ÜREN

İmza:



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÇİZİMLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1. MEME KANSERİ	1
1.1.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	1
1.1.2. Meme Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	2
1.1.2.1. Değiştirilemeyen Risk faktörleri	2
1.1.2.2. Değiştirilebilir Risk faktörleri	4
1.1.2.3. Etkileri Belirsiz Olan Risk Faktörleri	5
1.2. MEME KANSERİNİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	6
1.2.1.1. Östrojen reseptörü	6
1.2.1.2. Progesteron Reseptörü:	6
1.2.2. METASTAZ, FARKLILAŞMA VE MEME KANSERİNİN GENETİĞİ	7
1.2.2.1. E-Kadherinler:	7
1.2.2.2. Plasminojen Aktivatörleri:	7
1.2.2.3. Matriks Metalloproteinazlar (MMP)	7
1.2.2.4. İntegrinler:	7
1.2.3. MEME KANSERİNDE ETKİLİ ONKOGENLER	8
1.2.3.1. Büyüme Faktörü Reseptörleri	8
1.2.3.2. Sinyal İletimi İle İlişkili Nükleer Onkogenler	9
1.2.3.3. Siklinler, Sikline Bağımlı Kinazlar Ve İnhibitörleri	9
1.2.4. MEME KANSERİNDE ETKİLİ TÜMÖR BASKILAYICI GENLER	9
1.2.4.1. P 53:	9
1.2.4.2. Mutant ataxia-telangiectasia geni (ATM):	9
1.3. MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR VE EVRELEME	9
1.3.1. Meme Kanserinde Evreleme	10
1.3.2. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama	13
1.3.3. Meme Kanserin Patolojisi	13
1.4. MEME KANSERİNDE PROGNOSİTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER	14

1.5. MEME KANSERİ TEDAVİSİ	16
1.5.1. Cerrahi Tedavi Yöntemleri	16
1.5.2. Radyoterapi	17
1.5.3. Hormonal Tedavi	17
1.5.4. Kemoterapi	17
1.6. ANTRASİKLİNLER	18
1.7. GEN POLİMORFİZMİ VE KANSER	19
1.9. ATP-BAĞLAYICI KASET B AİLESİ (ABCB1) (MDR: ÇOKLU İLAÇ DİRENÇ PROTENİ 1) GENİ	23
1.10. MANGAN SÜPEROKSİT DİSMUTAZ GENİ (MnSOD)	26
2. AMAÇ	29
3. YÖNTEM	31
3.1. Gereçler	31
3.1.1. Enzimler ve Primerler	31
3.1.2. Kimyasallar	31
3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	32
3.1.3.1. Elektroforez Çözeltileri	32
3.1.3.2. Gümüş Boyama Çözeltileri	32
3.1.4. Kullanılan Cihazlar	33
3.1.5. Etik Kurul Onayı ve Destek	33
3.1.6. Hasta Grubu	33
3.1.7. Hasta Takibi	33
3.2. Yöntemler	34
3.2.1. Genotipleme	34
3.2.1.1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	34
3.2.1.2. PCR Ürünlerinin Poliakrilamid Jel Elektroforezinde Kontrolü	34
3.2.2.1 Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizmi (RFLP)	36
3.2.2.1.1 Kesim Ürünlerinin Poliakrilamid Jel Elektroforezi	36
3.2.2.1.2 Gümüş Boyama	37
3.2.4 İstatiksel Analiz:	38
4.BULGULAR	39
4.1 Jel Görüntüleri :	39
4.2. Demografik Veri ve İstatistik Sonuçları	41
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	116
KAYNAKLAR	118
ÖZGEÇMİŞ	124

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	: binding cassette (ATP-bağlayıcı kaset)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerika Kanser Komitesi Evreleme Sistemi)
ATM	: Ataksi-Telanjektazi Mutated (Ataksi telenjektazi)
Bç	: Baz Çifti
BRCA1 Geni	: Breast Cancer Susceptibility 1 (Meme Kanseri Duyarlılık Geni 1)
BRCA2 Geni	: Breast Cancer Susceptibility 2 (Meme Kanseri Duyarlılık Geni 2)
CDH1	: E- Cadherin (Kaderin-1)
CDK	: Cyclin Dependent Kinase (Sikline bağımlı kinazlar)
CDKI	: Cyclin Dependent Kinase Inhibitors (Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri)
CHEK2	: Checkpoint kinaz 2 (Kontrol noktası kinaz 2)
CI	: Confidence Interval (Güven Aralığı)
CNV	: Copy Number Variation (Kopya Sayısı Varyasyonu)
CS	: Cowden sendromu (CS)
dk	: Dakika
DKİS	: Duktal karsinoma in situ (İn Situ Duktal Karsinom)
DNA	: Deoksi Ribo Nükleik Asit (Deoksiribo Nükleik Asit)
DNMT1	: DNA Metiltransferaz (DNA Metil Transferaz 1)
ECM	: Extracellular Matrix (Hücre dışı matriks)
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit)
EGF	: Epidermal growth factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
EGFR	: Epidermal growth factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)
ER	: Estrogen receptor (Östrojen Reseptörü)
ERE	: Estrogen response element (Östrojen cevap elementi)
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2)
HER3	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 3 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 3)
HER4	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 4 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 4)
HRE	: Hormon Responsive Element (Hormon Cevap Elementi)
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi (HRT)
HWE	: Hardy-Weinberg Equilibrium (Hardy-Weinberg Dengesi)
IARC	: The International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Ajansı)
LKİS	: İn Situ Lobüler Karsinom
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinases (Mitojen-Aktiveli Protein Kinaz)
MDR	: Multi Drug Resistant (Çoklu İlaç Direnci)
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MLH	: MutL Homolog 1
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar

MnSOD	: Manganese-dependent superoxide dismutase (Manganez Süperoksit Dismutaz)
MPO	: Miyeloperoksidaz
mRNA	: Messenger RNA (Mesajcı RNA)
MSH2	: DNA Yanlış Eşleşme Tamiri Proteini 2
NCBI	: National Center for Biotechnology Information
NGS	: Nottingham Değerlendirme Sistemi
OK	: Oral Kontraseptif
OR	: Odds Ratio (Risk Oranı)
PAGE	: Poliakrilamid Jel Elektroforezi
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
PAIs	: Plazminojen aktivatör önleyicileri
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PCR-RFLP	: Polimeraz Zincir Tepkimesi- Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi
PgR	: Progesteron reseptörü
PI3K	: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase(Fosfoinositid 3-kinaz)
PKC	: Protein Kinaz C
PR	: Progesteron Reseptörü
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog (Fosfataz ve Tensin Homolog)
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism (Restriksiyon parçası uzunluk polimorfizmi)
ROS	: Reaktif oksijen türüdür
SD	: Standart Sapma
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)
SOD	: Süperoksit dismutaz yoluyla
SP	: İstatistiksel Güç
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket
STK11/LKB1	: Serin / treonin kinaz 11
TBE	: Tris-Borat-EDTA
TEMED	: Tetrametiletilenediamin
TNBC	: Üçlü-negatif meme kanseri
TNM	: Tümör, nod ve metastaz sisteminin
TNMK	: Triple Negatif Meme Kanseri
TP53 (P53)	: Tümör Protein 53
uPA	: Plazminojen aktivatörü
UTR	: Translasyonu Yapılmayan Bölge
UV	: Ultraviyole
V	: Volt
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
χ^2	: Chi-square (khi kare)

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1.1. 2012 yılında Dünya Geneline Meme Kanserinin Tahmini Oranı, Ölüm ve Yaygınlığı	1
Çizim 1.2. MPO geninin kromozom 17 üzerindeki yerleşimi.....	20
Çizim 1.3. ABCB1 (MDR) geninin kromozom 7 üzerindeki yerleşimi.....	23
Çizim 1.4. MnSOD geninin kromozom 6 üzerindeki yerleşimi.....	26
Çizim 4.1. ABCB1 (C1236T) geni rs1128503 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, TT-240 bç, CT-240,180,60 bç, CC-180,60bç).....	39
Çizim 4.2. ABCB1(C3435T) geni rs1045642 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, TT-193 bç, CT-193, 144, 49 bç, CC-144, 49 bç).....	39
Çizim 4.3. ABCB1 (G2677T) geni rs2032582 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, TT-224 bç, GT-224, 198, 26 bç, GG-198, 26 bç. 26 bç'lik bant jelden dışarı çıktığı için şekilde görülmemektedir).....	40
Çizim 4.4. MPO geni rs2333227 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, AA-289, 61 bç, GA-289, 169, 120, 61 bç, GG-169, 120, 61 bç).....	40
Çizim 4.5. MnSOD geni rs4880 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, VV-172 bç, AV-172, 88 bç, AA-88 bç.).....	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.2. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonunda T evrelemesi.....	11
Çizelge 1.3. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonunda klinik N evrelemesi.....	11
Çizelge 1.4. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonundaki patolojik N evrelemesi.....	11
Çizelge 1.5. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonundaki M evrelemesi	12
Çizelge 1.6. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonundaki TNM evre sınıfları.....	12
Çizelge 1.8. Meme kanserinin histolojik sınıflaması.....	14
Çizelge 3.1. Polimorfizmlere göre kullanılan primer dizileri ve enzimler	31
5X TBE	32
Çizelge 3.2. Polimorfizmlere göre PCR için bağlanma sıcaklıkları ve döngü miktarları	34
Çizelge 3.3. PCR ile çoğaltılan gen dizileri ve uzunlukları.....	35
Çizelge 3.4 Polimorfizmlere göre RFLP için kullanılan enzimler, kesimde kullanılan enzim, kesim sıcaklığı, kesim süresi, distile su ve PCR ürünü miktarları	36
Çizelge 3.5. Her polimorfizm için poliakrilamid jel elektroforezi koşulları	37
Çizelge 4.1. Meme kanseri hastalarının demografik ve klinik özellikleri	45
Çizelge 4.2. Meme kanseri hastalarının sigara kullanımına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	48
Çizelge 4.3. Meme kanseri hastalarının menopoz durumlarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	50
Çizelge 4.4. Meme kanseri hastalarının patolojik tanısına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	52
Çizelge 4.5. Meme kanseri hastalarının patolojik yerine göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	54
Çizelge 4.6. Meme kanseri hastalarının moleküler sınıflamasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	56

Çizelge 4.7. Meme kanseri hastalarının meme koruyucu cerrahi durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	58
Çizelge 4.8. Meme kanseri hastalarının aksiller diseksiyon durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	60
Çizelge 4.9. Meme kanseri hastalarının operasyon çeşidine göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	62
Çizelge 4.10. Meme kanseri hastalarının tümör çaplarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	64
Çizelge 4.11. Meme kanseri hastalarının tümör derecesi göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	66
Çizelge 4.12. Meme kanseri hastalarının metastatik nodül sayısına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	68
Çizelge 4.13. Meme kanseri hastalarının östrojen reseptör durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	70
Çizelge 4.14. Meme kanseri hastalarının progesteron reseptör durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	72
Çizelge 4.15. Meme kanseri hastalarının Her-2 durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	74
Çizelge 4.16. Meme kanseri hastalarının Ki-67 durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	76
Çizelge 4.17. Meme kanseri hastalarına neoadjuvan kemoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	78
Çizelge 4.18. Meme kanseri hastalarına kemoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	80
Çizelge 4.19. Meme kanseri hastalarına hormonoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	82

Çizelge 4.20. Meme kanseri hastalarına radyoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	84
Çizelge 4.21. Meme kanseri hastalarının nüks durumuna göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	86
Çizelge 4.22. Meme kanseri hastalarının sağ kalım durumuna göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, χ^2 , p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	88
Çizelge 4.23. Meme kanseri hastalarının aile öyküsü durumlarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri.....	90



1.GİRİŞ

1.1. MEME KANSERİ

1.1.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm nedenlerindedir. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen neoplazi türü olup dünya genelinde 2012 yılında kadınlarda yaklaşık 1,7 milyon vaka ve 521.900 ölüm ile önde gelen ölüm sebebidir. Meme kanseri tek başına tüm kanser vakalarının % 25'ni kadınlar arasında ise tüm kanser ölümlerinin %15'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde vakalarının yarısından ölümlerin ise %38'den sorumludur.

1980'li yıllarda tarama yöntemi olarak mamografinin yaygın olarak kullanılmasıyla gelişmiş ülkelerde meme kanseri tanısının konmasında artış sağlanmıştır. Mamografi ile tümörlerin erken teşhis edilmesi ve tıbbi tedavilerdeki gelişmeler batı ülkelerinde 1990 yılların sonuna doğru sağ kalım oranını arttırmış ve bazı ülkelerde ölüm oranlarını düşürmüştür (Althuis ve diğ. 2005).

Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) tarafından yayımlanan Globocan 2012 verilerine göre meme kanseri 2012 yılında yaklaşık 1.670.000 kanser vakası ile kadınlarda en sık dünyada ise en yaygın görülen ikinci kanserdir. Çizim 1.1.'de görüldüğü gibi daha gelişmiş bölgelerde 788.000 daha az gelişmiş bölgelerde ise 883.000 vaka ile her iki bölgede de kadınlarda en sık görülen kanser türüdür.

Çizim 1.1. 2012 yılında Dünya Genelinde Meme Kanserinin Tahmini Oranı, Ölüm ve Yaygınlığı

Tahmin edilen sayı (bin)	Hasta Ölüm 5 yıllık yaygınlığı.		
Dünya	1671	522	6232
Gelişmiş bölgeler	788	198	3201
Az gelişmiş bölgeler	883	324	3032
WHO Afrika bölgesi (AFRO)	100	49	318
WHO Amerika bölgesi (PAHO)	408	92	1618
WHO Doğu Akdeniz bölgesi (EMRO)	99	42	348
WHO Avrupa bölgesi (EURO)	494	143	1936
WHO Güney-Doğu Asya bölgesi (SEARO)	240	110	735
WHO Batı Pasifik bölgesi (WPRO)	330	86	1276
IARC Üyesi(24 ülke)	935	257	3591
Amerika Birleşik Devletleri	233	44	971
Çin	187	48	697
Hindistan	145	70	397
Avrupa Birliği (EU-28)	362	92	1444

(7-http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

Amerika'da 408.000, Avrupa 'da 362.000 ve Afrika'da 100.000 kişinin meme kanseri olduğu bildirilmiştir (Globocan 2012). Buna göre; Kuzey Amerika, Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey ve Batı Avrupa'da yüksek oranda görülürken, Orta ve Doğu Avrupa, Latin Amerika ve Karayipler' de orta Afrika ve Asya'da düşük oranda görülmektedir (Torre ve diğ. 2015). Türkiye'de ise Globocan 2012 verilerine göre meme kanseri ölüm sıklığı 51.990 olarak kaydedilmiştir.

Meme kanserinin ölüm sıklığına bakıldığında az gelişmiş bölgelerde ilk sırada (324.000 ölüm, %14,3) gelişmiş bölgelerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada (198.000 ölüm, %15,4) dünyada ise bütün kanserden kaynaklı ölümler arasında (522.000 ölüm) beşinci sırada yer almaktadır (Globocan 2012).

1.1.2. Meme Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanserinin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalık etiyolojisinde tek bir etken yoktur. Hastalığın gelişiminde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin bazıları değiştirilebilen bazıları ise değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir.

1.1.2.1. Değiştirilemeyen Risk faktörleri

Yaş: Meme kanserinde en önemli bağımsız risk faktörü olup görülme sıklığı yaşla birlikte artar. 55 ve üstü yaşlarda 3 kişiden 2'sinde invaziv meme kanseri görülürken 45 yaşından küçük kadınlarda yaklaşık 8 kişiden 1'inde invaziv meme kanseri görülmektedir (<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>).

Cinsiyet: Meme kanseri genellikle kadınlarda görülen bir kanserdir. Bunda östrojen ve progesteron hormonlarının rolü büyüktür. Meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha yaygındır (<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>, Jemal ve diğ. 2010).

Ailede Meme Kanseri Öyküsü: Bir kadının ailesinde meme kanseri öyküsü varsa kendisinin de meme kanseri olma riski yüksektir. Bu risk; anne, kız kardeş ve kızı gibi birinci derece akrabalarında meme kanseri olması meme kanseri riskini 1.8 kat, iki veya daha fazla birinci derecede akrabada meme kanseri görülmesi bu riski 2.9 kat artırır. Akrabalarında erken yaşta meme kanseri ortaya çıkmışsa görülme riski çok daha yüksektir.

Meme kanseri 30 yaşından önce görülmüşse risk 2.9 kat, 60 yaşından sonra görülmüşse risk 1.5 kat artar (Lancet 2001).

Kişisel Meme Kanseri Öyküsü: Meme kanserine yakalanmış bir kişinin aynı memesinin farklı bir bölgesinde veya diğer memesinde kanser görülme riski normal popülasyona göre 3-4 kat daha yüksektir (<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>, Güllüoğlu 2008).

İrk ve Etnik Yapı: Beyaz kadınların Afrikalı-Amerikalı, Hispanic ve Asyalı kadınlara nazaran meme kanserine yakalanma olasılığı daha yüksektir. Fakat Afrikalı-Amerikalı kadınlarda genç yaşta daha agresif ve daha ileri evre meme kanserine yakalanma olasılığı daha yüksek olup meme kanserine bağlı yaşamını yitirme riski daha fazladır. Bunun nedeni tıbbi bakımın yetersizliği, mamografiye ulaşımın azlığı ve beslenme gibi yaşam tarzıyla ilgili olabilmektedir (http://www.breastcancer.org/risk/factors/race_ethnicity).

Yoğun meme yapısı: Genetik bir özelliktir (Silva ve diğ. 2005). Meme dokusunda glandüler dokunun fazla yağ dokusunun ise az olması mamografinin duyarlılığını azaltmakta ve küçük tümörlerin tespitini zorlaştırmaktadır. Memenin %60-75 ve daha fazla yoğun meme yapısına sahip olan kadınlarda riskini 4-6 kat arttırmaktadır (Boyd ve diğ. 2007).

Adet Düzeni: Menopoz yaşı arttıkça meme kanser riski artmaktadır. Erken adet görme riski arttırırken erken menopoza girme riski azaltır. Çoğu kadın 45-54 yaşları arasında menopoza girer. Meme kanseri riski aynı yaştaki postmenopozal kadınlardakinden premenopozal kadınlarda yaklaşık % 40 daha yüksektir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2012).

Genetik Faktörler: Meme kanserlerinin %5 ile %10'nu kalıtsal olup anne veya babadan aktarılan mutasyonlardan kaynaklanır. BRCA1/BRCA2, TP53 ve PTEN genleri ailesel meme kanserinden sorumlu olan en önemli genlerdir (Koçak ve diğ. 2011).

BRCA1 ve BRCA2 genleri, BRCA1 geni 17. kromozom üzerinde q12-21 lokusunda, BRCA2 geni ise 13. kromozomun q12-13 lokusunda yer alır. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu DNA hasarı tamir edilememekte ve kansere yol açmaktadır. Meme kanserine yatkınlık genleri olan BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki kalıtsal mutasyonlar genel popülasyonda oldukça nadir fakat tüm kadın meme kanserlerinin %5-10, erkek meme kanserlerinin yaklaşık %5-20 ve ailesel meme kanserlerinin %15-20'den

sorumludur (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>). Mutasyonlar BRCA-1 geninde daha az, BRCA-2 geninde daha fazla görülmektedir (Tryggvadottir ve diğ. 2003).

TP53 geni, 17. kromozomun 17q13 lokalize olan ve p53 transkripsiyon faktörünü kodlayan bir tümör süpresor genidir (Ebner ve diğ. 2010).

PTEN geni, 10. kromozomun 10q22-23'te lokalize olan, apoptoz, metastaz ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan tümör süpressör olarak tanımlanan ilk fosfatazdır. Otozomal dominant geçişli bu sendrom meme kanserinde yüksek bir risk faktörüdür. Somatik meme karsinomlarının %30-40 PTEN kaybı ve %5'inden daha azında somatik gen içindeki bölgelerde mutasyon görülür (Zhang ve diğ. 2013, Ergül ve Sazcı 2001).

Benign Meme Hastalıkları: Proliferatif olmayan, Tipik ve Atipik Proliferatif Lezyonlar olmak üzere 3 gruba ayrılır. Proliferatif olmayan meme hastalıkları meme kanseri riskini etkilemezler ya da risk çok düşüktür (Yavuz ve Dolgun 2015, Worsham ve diğ. 2007). Tipik proliferatif meme hastalıkları ve atipik proliferatif meme hastalıklarının her ikisi de meme kanseri riskini arttırmaktadır (Yavuz ve Dolgun 2015).

Lobüler Karsinoma İn Situ: Bu tip kanserlerin ortaya çıkış nedeni daha çok kadımsal hormonlarla ilişkilidir. Bu nedenle sıklığı çeşitlilik gösterir. İnvaziv lobüler karsinom erken menarş yaşı, geç menopoz ve ilk doğumun geç olması ile yakından ilişkilidir (Dossus and Benusiglio 2015). Lobüler karsinoma in situ olan kadınlarda meme kanseri görülme riski diğer bireylerden 7-11 kat fazladır (<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>).

Radyasyona Maruz Kalmak: İyonize radyasyona maruz kalmak genel popülasyon da meme kanser için bir risk faktörüdür. Çocukluk veya ergenlik döneminde radyasyona maruz kalma yetişkin dönemde kalmaktan meme kanseri riskini daha da arttırmaktadır (Pijpe ve diğ. 2012).

1.1.2.2. Değiştirilebilir Risk faktörleri

Gebelik ve Doğum Öyküsü: Gebelik meme kanseri riski üzerinde çift bir etkiye sahiptir. Kısa süreli bir artışın ardından uzun süreli bir koruma sağlar. Meme kanseri riski doğumla yakından ilişkili olup gebelik esnasında risk azalır yaklaşık olarak doğumdan 1 yıl sonra artar. Meme kanseri üzerindeki gebelik etkileri 2 yıl devam etmekte ve doğumu takiben 5-

10 yıl içerisinde meme kanseri riskinde geçici bir artış görülmektedir. Hamilelik ve emzirme döneminde meydana gelen meme kanserleri doğumdan 5-10 yıl sonra farklı biyolojik özelliklere sahiptir (Johansson ve diğ. 2015).

Oral Kontraseptif Kullanımı (OK): Önceden kullanmış ve hala kullanmakta olanlarda meme kanseri risk artışı ile bağlantılıdır. Analiz sonuçlarına göre kombine OK kullanımı meme kanser riskini %24 arttırmakta hormonal OK kullanımı ise meme kanser riskine katkıda bulunmaktadır (Kumle ve diğ. 2002).

Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Menopoz sonrası kullanılan hormonal ilaçlardır. Östrojen ve androjen seviyelerinin yüksek olması meme kanser riskini arttırmaktadır. HRT 'nin kullanımı ile eşey hormonlarının seviyesi yükselir ve meme kanseri riski artar. HRT bırakıldıktan 5-7 yıl sonra meme kanser riski normale döner (Pizot ve diğ. 2015).

Laktasyon: Emzirme %12-29 rölatif risk azalması ile meme kanseri riskini azaltmaktadır (Weiss ve diğ. 2014).

Alkol Kullanımı: Çoğu çalışmada alkol tüketimi ve meme kanseri arasındaki bağlantı rapor edilmiştir. 38 epidemiyolojik çalışmayı içeren meta-analizde günde 1 tane içki içinler de risk 1.1, 2 tane içinlerde 1.2, 3 ve daha fazla sayıda içinlerde ise risk 1.4'tür. Tüketilen miktar arttıkça risk artmaktadır (Boyle ve Boffetta 2009).

Obesite: Menopoz sonrası meme kanseri için risk faktörüdür. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada Doğu Asya, Afrikalı-Amerikalı ve beyaz kadınlarda obezite ve meme kanseri riski arasında pozitif ilişkinin olduğu bildirmiştir (Suzuki ve diğ. 2013).

Fiziksel Aktivite Azlığı: Fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda bilinçli şekilde kilo kaybı özellikle menopoz sonrası meme kanseri ve olası diğer kanserlerde riski azalttığı gösterilmiştir (Lawrence ve diğ. 2012).

1.1.2.3. Etkileri Belirsiz Olan Risk Faktörleri

Beslenme: Yetişkin dönemdeki kilo alımının menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu ve yağ asitlerinin meme kanseri riskini etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca karbonhidratlar ve karbonhidrat yapısının insülin ve glikozun plazma seviyeleri ile insülin direncini etkileyerek meme kanseri gelişiminde potansiyel bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (Chajès ve Romieu 2014).

Sigara Kullanımı: Erken yaşta ve ilk doğumdan önce sigara kullanımının meme kanserinde potansiyel bir rolünün olduğu gösterilmiştir (Gaudet ve diğ. 2013).

1.2. MEME KANSERİNİN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Meme kanseri heterojenik bir hastalık olup hastalığın oluşumu ve gelişiminde birçok hormon ve büyüme faktörü rol oynamaktadır.

1.2.1. HORMONAL KONTROL

1.2.1.1. Östrojen reseptörü: Steroid hormon ve östradiol meme kanseri oluşumunda önemli bir rol oynar. Çoğunlukla östrojen ve östrojen reseptörüne (ER) bağlı olarak başlar. Bu nedenle meme kanseri kadınlarda erkeklerden 100 kat daha fazla ortaya çıkmaktadır (Karakuş 2010, Santen ve diğ. 2007).

Meme kanserinde luminal A ve lüminal B tipi tümörler yaygın olup meme kanserlerinin %70'den daha fazlasında ER pozitifdir. ER, α ve β alt olmak üzere iki alt tipi bulunan bir proteindir. ER α ; kemik, rahim, meme bezi, karaciğer ve adipoz dokuda ER β ise yumurtalık, meme bezi ve bağırsak sisteminde ifade edilir. ER şaperon 90 ısı şok proteini ile kompleks şeklinde hücre sitoplazmasında bulunur. ER-ligand kompleksi çekirdeğe taşınır ve transkripsiyonu düzenleyici elementlerle etkileşerek hedef genin östrojen cevap elementine (ERE) bağlanarak mRNA transkripsiyonunu aktive eder. ER antagonistleri olarak hareket eden moleküller östrojene duyarlı meme karsinoma hücrelerinin çoğalmasını uyarır (Heger ve diğ. 2014).

ER (+) meme kanseri hücrelerinde östrojen ER'yi aktive ederek hücre siklusundaki G1-fazı kısaltıp hücrenin daha fazla bölünmesine ve hücre çoğalmasının artmasına sebep olur. Hücre bölünmesinin artması da mutasyon riskinin yükselmesine yol açar (Santen ve ark. 2009).

1.2.1.2. Progesteron Reseptörü: Progesteron rahim, yumurtalık, meme bezi ve beyinde esas olarak ta normal dişi üremesinde çok önemli bir rol oynar. Çok sayıda hücreyel yolakta yer alması fizyolojik olarak ne kadar karmaşık olduğunu göstermektedir. Progesteron normal meme gelişiminde lobular-alveol yapıların oluşumunu yönlendirir ve aynı zamanda süt protein sentezinin modülasyonu ile memede farklılaşmayı etkilemektedir. Endometriyumda ise glandüler farklılaşma ve glikojenolizde rol oynar. PRA ve PRB olmak üzere fonksiyonel olarak farklı iki protein formu vardır. PR ligand ile aktive olan nükleer transkripsiyon regülatör ailesinin bir üyesidir. PR bir tane merkez DNA

bağlama domeini ve bir karboksil-terminal ligand bağlama domeininden oluşur (Graham ve Clarke 2002)

1.2.2. METASTAZ, FARKLILAŞMA VE MEME KANSERİNİN GENETİĞİ

Meme kanseri oluşumunda farklılaşma ve metastaz gibi birbirinden farklı iki metabolik olay rol oynamaktadır. Ayrıca meme kanseri hücre büyümesi ve gelişiminde rol oynayan hücresel olayların genetik değişimleri sonucu ortaya çıkar.

1.2.2.1. E-Kadherinler: E-kadherin molekülleri membran dışında ve hücrelerarası temas noktalarında bulunan ve hücreler arası haberleşmeyi sağlayan bir protein sınıfıdır. E-kadherin, meme kanseri için prognostik belirleyici olarak kullanılan tümör baskılayıcı bir proteindir (Baranwal ve Alahari 2009).

1.2.2.2. Plasminojen Aktivatörleri: Ürokinaz plazminojen aktivatör, kanser invazyon ve metastazında önemli rolü olan serin proteazdır. Ürokinaz plazminojen aktivatör sistemi plazminojen aktivatörü (uPA) ve plazminojen aktivatör önleyicileri (PAIs) olmak üzere iki serin proteazdan oluşur. uPA ve PAI-1 meme kanseri olan hastalar için uygun tedavi seçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Lenf nodu negatif meme kanserinde uPA ve PAI-1 yüksek konsantrasyonlarda ise adjuvan kemoterapi yararlıdır ancak her iki protein seviyesi düşükse tedavi uygun değildir (Tang ve Han 2013).

1.2.2.3. Matriks Metalloproteinazlar (MMP): Matriksinler olarak bilinen MMP çinko bağımlı enzimlerdir. Temel mekanizması kolajen, jelatin, fibronektin, vitronektin ve laminin gibi hücre dışı matriks (ECM) elemanlarının degradasyonunu sağlamaktır. İnsanda 23 çeşit MMP vardır. MMP meme kanserinde önemli bir rol oynar. Bunlar meme kanserinin birincil tanı ve prognozunun tahmin edilmesinde, hastalığın değerlendirilmesi, tümör nüksü, diğer bölgelere tümör hücrelerinin yayılıp yayılmamasında ve terapötik sonuçlar bakımından önemlidir (Koujan ve diğ. 2015).

1.2.2.4. İntegrinler: Hücre stroma ve etkileşiminde rol oynarlar. α ve β alt birimlerinden oluşurlar. İntegrinler meme kanserinde prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. İnsan kanserlerinde integrinlerin regülasyonunun artması çoğunlukla kötü prognozu gösterir. Meme kanseri heterojen bir kanser olmasına rağmen αv integrinler diğer proteinlerin yanı sıra prognostik marker olarak tanımlanmıştır (Taherian ve diğ. 2011).

1.2.3. MEME KANSERİNDE ETKİLİ ONKOGENLER

Meme kanseri, hücre büyümesi ve gelişimini sağlayan önemli hücresel yolları etkileyen genetik değişimler sonucu meydana gelen sürekli ve kontrolsüz çoğalmasdır. Onkogenlerin oluşmasına öncülük eden genlere proto-onkogen adı verilir. Bu genler diğer genleri uyaran transkripsiyon faktörlerini kodlayarak hücrenin normal bir şekilde çoğalmasını denetleyen sinyal yollarında görev alan genlerdir. Onkogenler ise proto-onkogenlerin mutasyona uğramış şeklidir. Proto-onkogene oluşan bir mutasyon sonucu gen yapısının değişmesine dolayısıyla gen ürün yapısının değişimiyle hücre bölünmesindeki kontrolün kalkması ile sonuçlanarak anormal hücre çoğalması ve tümör oluşumuna neden olur.

1.2.3.1. Büyüme Faktörü Reseptörleri

a) Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR): Hücre membran reseptörü olup EGFR, HER2, HER3 ve HER4'den oluşur. HER2 meme kanserlerinde %20-25 oranında aşırı şekilde eksprese olduğu görülür. Bu nedenle meme kanseri tedavisinde hedefdir. EGFR aşırı eksprese olduğu meme kanserleri klinik olarak kötü sonuçları olan daha büyük tümörlü ve kötü prognozla ilişkilidir. EGFR'nin çoğunlukla üçlü-negatif meme kanseri (TNBC) ve özellikle agresif inflamatuvar meme kanserlerinde aşırı eksprese olduğu görülür. EGFR ve Her2'nin her ikisinin de ekspresyonunun östrojen reseptör (ER) durumu ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (Masuda ve diğ. 2012).

b) CerbB-2 (HER2/Neu): HER-2/Neu onkogeni (cerbB-2/p185) 17. kromozomun kısa kolunda (17q21) lokalizedir. Hücre bölünmesi ve farklılaşmasında görev alan transmembran HER-2 glikoproteinini kodlar. Hücre yüzeyindeki HER-2 reseptörü düşük seviyede eksprese olurken onkojenik bir transformasyon sonucu gen amplifikasyonu ve HER-2 proteinin membran ekspresyonu artar. Bu nedenle meme kanserlerinde önemli bir prognostik belirteçdir. Meme kanserlerindeki neoplastik hücrelerin %10-40'ında HER-2 gen amplifikasyonu veya proteinin aşırı ifade edildiği bildirilmiştir. İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %20'sinde HER-2 gen amplifikasyonu ya da bu genin protein ürününün fazla üretilmesine rastlanmaktadır. Bu genin kopya sayısı ne kadar fazlaysa tümör şiddetinin de o kadar yüksek olduğu da gösterilmiştir (Öztürk 2006, Eliyatkin ve diğ. 2013).

1.2.3.2. Sinyal İletimi İle İlişkili Nükleer Onkogenler

c-Myc: c-myc geni kromozom 8q24'e üzerinde yer alan transkripsiyon faktörü olarak görev yapan bir çekirdek proteinini kodlar. Bu fosfoprotein hücrenin büyümesini, çoğalmasını, metabolizmasını, farklılaşmasını ve apoptozisin bazı aşamalarını kontrol eder. c-myc regülasyonunun bozulması meme kanseri gelişimine ve ilerlemesine neden olabilir. Meme kanserinde c-myc regülasyonunun bozulması; gen amplifikasyonu, transkripsiyonel düzenleme, onkogenik yolların aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen kaybı ile ilişkili olan mRNA ve protein stabilizasyonu gibi çok sayıda mekanizmayı kapsamaktadır. MYC örneğin siklin E/CDK2 gibi alt hedeflerin aktive edilmesi ve sikline bağımlı kinaz (cdk) inhibitörü p21Cip1'i baskılayarak G1-S geçişini kontrol eder (Xu ve diğ. 2010).

1.2.3.3. Siklinler, Sikline Bağımlı Kinazlar Ve İnhibitörleri

Siklinler, sikline bağımlı kinazlar (CDK) ve inhibitörleri (CDKI) hücre döngüsünü kontrol eden proteinlerdir. Siklin D1, CDK'ya bağlandıktan sonra E2F transkripsiyon faktörlerini serbest bırakır ve retinoblastoma proteini olan Rb'yi fosforilleyerek hücre siklusunun G1-S fazında ilerlemesini sağlar. Siklin D1 geninin meme, kolon ve prostat gibi çeşitli kanserlerde aşırı şekilde ifade edildiği görülmüştür (Zhong ve diğ. 2010).

1.2.4. MEME KANSERİNDE ETKİLİ TÜMÖR BASKILAYICI GENLER

1.2.4.1. P 53: Meme kanserlerinin yaklaşık %60'ında p53'te nokta mutasyon olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda meme kanserinde p53 proteininin aşırı üretiminin kötü prognoz, yüksek tümör derecesi, yüksek proliferasyon indeksi, anöploidi, ER ve PR yokluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Öztürk 2006).

1.2.4.2. Mutant ataxia-telangiectasia geni (ATM): 11. kromozomda 11q22-q23 bölgesinde lokalize olmuştur. Ataksi telanjiektazi olan kişilerin olmayanlara göre kanser geliştirme riski yüksektir. Heterozigot ATM mutasyonları taşıyan kadınların meme kanserine yakalanma riskinin 3.8 olduğu bildirilmiştir (Mangone ve diğ. 2015).

1.3. MEME KANSERİNDE KLİNİK BULGULAR VE EVRELEME

Meme kanserinin belirtileri hastalığın vücuttaki yayılım derecesine ve kişiden kişiye göre farklılık göstermektedir. Meme kanserinin heterojen karakterli oluşu tanıda, tedavide ve takip sırasında mutlaka dikkate alınmalıdır. Meme kanserli kadınların

%70'inde ilk karşılaşılan bulgu memede ağrısız ve sert bir kitlenin oluşudur. Meme kanserinde esas olarak;

- Tümör memede asimetri oluşumuna neden olabilir.
- Memede tümör büyümesiyle Cooper bağları kısalır ve derinin çukurlaşmasına neden olur.
- Tümör hücreleri meme asinüslerini saran lenf damarlarına girerek burada artmaları sonucu lenf damarlarında daralmaya ve lenfatik akımı yavaşlamasına deri ve deri altı dokunun aşırı beslenmesine ve kalınlaşmasına sebep ve kıl foliküllerinin içe çekilmesiyle deri portakal kabuğu şeklinde görülür.
- Kanlı veya kansız tek taraflı tek porustan ve spontan olarak meme başı akıntısı görülür.
- İnflamasyon veya enfeksiyon bulgularıyla ortaya çıkan meme derisi kızarıklık, lokal ısı, hassasiyet ve ağrı vardır (Topuz ve diğ. 2003).

1.3.1. Meme Kanserinde Evreleme

Evreleme hastaların hastalığın yayılma derecesine göre gruplara ayrılması olup her hasta için en uygun tedavi programının belirlenmesinde, prognoz tahmininde ve farklı tedavi programlarının sonuçlarının karşılaştırılmasında kolaylık sağlar (Alican 2007).

Meme Kanserinde Evreleme için Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) 2010 yılında güncellenen tümör, nod ve metastaz (TNM) sisteminin 7. versiyonu (Çizelge 1.6.) kullanılmaktadır. Meme kanserinin evrelemesi klinik ve patolojik olarak yapılır.

Klinik evreleme: Fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan patolojik değerlendirme aşamalarını içeren evrelemedir.

Patolojik Evreleme: Klinik evrelemenin yanında cerrahi materyalin makroskopik ve mikroskopik incelemesi sonucu yapılan evrelemedir (Haydaroğlu 2015).

TNM evreleme sisteminde;

Primer tümör durumu (T): (Tümör) Meme kanserinde tümör büyüklüğünün giderek artması T1, T2 ve T3 olarak gösterilir. T4 ise, tümörün toraks duvarını veya deriyi sarması durumudur (Çizelge 1.2).

Lenf bezlerinin durumu (N): (Node) N1 aynı yöndeki aksillada mobil lenf bezlerinin olması, N2 birbirine ya da başka yapılara fikse olan lenf bezlerinin olması ve N3 ise aynı yöndeki mammaria interna lenf bezlerinde metastaz olması durumudur (Çizelge 1.3).

Uzak metastaz durumu (M): MO, uzak metastaz yok anlamına gelirken M1 uzak metastaz var anlamına gelir (Çizelge 1.5) (Alican 2007).

Çizelge 1.2. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonunda T evrelemesi

Primer Tümör (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 20 mm
T2	Tümörün en büyük boyutu > 20 mm ≤ 50 mm
T3	Tümörün en büyük boyutu > 50 mm
T4	Tümör herhangi bir boyutta

Çizelge 1.3. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonunda klinik N evrelemesi

Bölgesel lenf nodları (N)

Klinik

Nx	Lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodların da metastaz (-)
N1	Düzye I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları

Çizelge 1.4. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonundaki patolojik N evrelemesi

Bölgesel lenf nodları (N)

Patolojik (pN)

pNx	Lenf nodları değerlendirilemeyen
pN0	Histolojik olarak lenf nodların da metastaz yok yada izole tümör hücresi belirlenemeyen
pN1	Mikrometastaz, 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak belirlenemeyen, internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz yok klinik olarak belirlenen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz

Çizelge 1.5. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonundaki M evrelemesi

Uzak Metastaz (M)

M0 Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu (-)

M1 Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0,2 mm' den büyük uzak metastaz

Çizelge 1.6. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının 7. versiyonundaki TNM evre sınıfları

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M

Evre 0: Karsinoma in situ

Evre I: Lokalize karsinoma

Evre II: Sınırlı lokal yayılma ya da sınırlı rejional lenf bezi metastazı görülür

Evre III: Daha fazla lokal yayılma ya da daha ileri derecede rejional lenf bezi metastazı görülür

Evre IV: Uzak metastaz görülür (Alican 2007).

1.3.2. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama

Meme tümörleri, DNA mikroarray ve gen ekspresyon analizleri sonucunda Luminal A, Luminal B, HER 2 pozitif ve “Triple Negatif Meme Kanseri” (TNMK) olmak üzere 4 farklı tümör alt tipi tanımlanmıştır.

Luminal A alt tipi: ER ve/veya PR(+) HER2(-) olup Ki 67 düşük olan tümörlerdir. (Haydaroglu 2015).

Luminal B alt tipi: ER ve/veya PR(+), HER-2(+) yada (-) olabilen Ki 67 değeri yüksek olan tümörlerdir (Haydaroglu 2015).

HER-2 pozitif alt tip (Non Luminal): ER ve PR(-), HER-2(+) olup Ki-67 yüksektir (Haydaroglu 2015).

Triple Negatif Alt Tip: ER(-), PR(-) ve HER-2(-) özellik taşıdığından üçlü negatif olarak adlandırılan tümörlerdir. Tüm meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturan, klinik olarak agresif özellik gösteren heterojen bir gruptur. Tedavide kemoterapiye yanıt verirler (Pala ve diğ. 2012).

1.3.3. Meme Kanserinin Patolojisi

Herhangi bir tümörü histopatolojik olarak sınıflandırmak tümörün morfolojik özelliklerini tanımlamanın yanı sıra o tümör grubu içerisindeki biyolojik, klinik ve prognostik farklılıkların da belirlenmesini sağlamaktadır. Meme karsinomları histolojik olarak in situ ve invaziv olarak sınıflandırılır. İn situ karsinomda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinusların içinde bulunurken invaziv karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya invaze olurlar. Günümüzde meme karsinomlarının histolojik sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflama kullanılmaktadır (İlvan 2006).

Çizelge 1.8. Meme kanserinin histolojik sınıflaması (WHO sınıflaması)

1. İn situ karsinom
- İn situ duktal karsinom
- İn situ lobuler karsinom
2. İnvaziv karsinom
- İnvaziv duktal karsinom
- İnvaziv lobuler karsinom
- Tubuler karsinom
- İnvaziv kribriform karsinom
- Medüller karsinom
- Müsinöz karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Apokrin karsinom
- Sekretuar (juvenil) karsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Metaplastik karsinom
- Nöroendokrin karsinom
- İnflamatuar karsinom

İn Situ Duktal Karsinom (DKİS): Memenin duktuslarında sınırlı epitelyal hücre proliferasyonu artmış olan ve invazyon özelliği göstermeyen neoplastik lezyonlardır. Meme tümörlerinin %20'sinden fazlasını oluşturmaktadır (Cutuli ve diğ. 2014).

İn Situ Lobüler Karsinom (LKİS) : Hücreler lobüler içinde monomorfiktir. LKİS her iki memede kanser gelişimi açısından risk artışının tespit edilmesinde önemlidir (Tuzlalı ve diğ. 2014).

İnvaziv duktal karsinom: En fazla görülen invaziv meme karsinom çeşididir.

İnvaziv lobuler karsinom: Lobüler karsinom mamografi ile belirlenemeyen küçük komşu dokuya sinsi bir şekilde infiltrasyon gösteren kanserlerdir (Sayek 2013).

1.4. MEME KANSERİNDE PROGNOZİTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Meme kanseri kadınlar arasında en çok görülen malign tümör olup tedavisinde sıklıkla adjuvan kemoterapi kullanılmakta ve meme kanseri mortalitesi azalmaktadır.

Meme kanserinin heterojen bir hastalık olması nedeniyle hastaların çoğu tedavinin yararından çok zarar görmektedir. Uygun tedavi yönteminin seçilmesi ile hastaların gereksiz toksisiteye maruz kalmasının önlenmesi için prognositik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Prognositik faktörler, tedaviden ayrı olarak, tanı sırasında hastalığın klinik durumla ilgili bilgi sağlar. Prediktif faktörler ise, tümörün tedaviye cevap verip vermediğini gösterir (Sayek 2013).

Aksiller Lenf Nodu Tutulumu: Prognositik faktörlerin en önemlisi aksillanın nasıl olduğudur, eğer hastanın aksilla lenf bezleri negatif ise tümörün büyüklüğü çok önemlidir (Alican 2007).

Tümör Boyutu: Lenf nodu tutulumu ve hastalığın prognozu arasında bir bağlantı vardır. Tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi de azalmaktadır (Öksüz 2015).

Tümör Derecesi: Nottingham Değerlendirme Sistemi (NGS) olarak bilinen-Bloom-Richardson derecelendirme sistemi Nottingham (Elston-Ellis) tarafından günümüze modifiye edilen ve en çok kabul gören sistemdir. Histolojik tümör derecesi tümör dokusunun farklılaşma derecesine dayanır. Bu sistemde tümörün nükleer özellikleri, tübül formasyonunu ve mitoz sayısını değerlendirerek tümörün farklılaşma derecesini grade I iyi, grade II orta ve grade III kötü olarak değerlendirir (Rakha ve diğ. 2010).

Tümörün Histolojik Tipi: Meme kanser tümörleri farklı morfolojik özelliklere sahiptir. İyi ve kötü prognozlu olmak üzere 2 gruba ayrılır. Tüm meme kanserlerinin %70'inden fazlasını İnvaziv duktal karsinom, %10'nu ise invaziv lobüler karsinom oluşturur. Daha iyi prognoza sahip ve daha az metastaz yapan tubuler, müsinöz, papiller ve medüller alt tipler daha nadir görülür. Metaplastik, indiferansiye alt tiplerin ise daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (Öksüz 2015).

Lenfovasküler İnvazyon: Meme tümörünün çevresindeki kan ve lenfatik damarlar prognoz açısından önemlidir. Lenfovasküler invazyon peritümöral alanda morfolojik olarak tespit edildiğinde meme kanseri dahil olmak üzere birçok solid tümörlerde metastatik potansiyelin bir göstergesi olarak kabul edilir ve kötü prognozla ilişkilidir. (Aleskandarany ve diğ. 2015).

Hormon Reseptörleri: Tedavinin belirlenmesinde meme karsinomlarında immünohistokimyasal yöntemle hormon reseptör durumuna bakılmaktadır. Dünyadaki

meme kanserlerinin büyük bir kısmında hormon reseptörü pozitifdir. Meme kanseri olan kadınların yaklaşık %60-%70 östrojen reseptörü (ER) pozitif, %65'inde de progesteron reseptörü pozitifdir. Adjuvan endokrin tedavi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ER- ve / veya PgR- pozitif tümörlü kanser hastaları için en yaygın kullanılan son derece etkili ve uygun bir tedavidir (Burstein ve diğ.2014).

Ki-67: Ki-67 antijeninin yarı ömrü yaklaşık 1, 1-5 saat olup hücre bölünmesinde rol oynamaktadır. Hücre döngüsünün farklı fazlarında farklı şekilde eksprese olur. Hücreler G1, S, G2 ve M sırasında antijeni eksprese eder ancak dinlenme fazı olan G0'da eksprese etmezler. Sağlıklı meme dokusu Ki-67'yi düşük seviyede ifade edebilir. Genellikle ER(-) ve HER(2+) hücrelerde eksprese olur. ER-pozitif hücreler sağlıklı bir kişinin meme dokusunda çoğalmaz. Artan seviyeleri yüksek dereceli lezyonlar, komedo nekroz ve mikroinvaziv varlığı ile ilişkilidir. İnvaziv meme tümörlerinin %5-15'ini oluşturan invaziv lobüler kanserlerde Ki-67 indeksi genellikle düşüktür. Ki67 ve mitotik indeksin her ikisi de hücrenin çoğaldığını gösteren bir işarettir. Ki-67 seviyesinin %10-14'ün üzerinde olması prognoz açısından yüksek risk grubu olduğunu gösterir (Yerushalmi ve diğ. 2010).

1.5. MEME KANSERİ TEDAVİSİ

1.5.1. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Meme kanserinin genel cerrahi tedavisindeki amaç kanser kitlesinin çevresindeki normal doku ile birlikte kısmen veya tamamen çıkarılmasıdır. Bu işlemle hastalığın bölgesel tedavisi ve tümörün evrelendirilmesi yapılabilmektedir. Uygulanacak işlem tümörün büyüklüğüne, yerine, hücre özelliklerine ve hastalığın evresine göre farklılık göstermektedir. Cerrahi tedavi yöntemleri:

Lumpektomi; Tümör kitlesinin çevresindeki 1-1,50 mm normal doku ile birlikte uzaklaştırılmasıdır (Bayraktar 2015).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi; primer tümör alanının lenfatik kanalı boyunca yer alan ilk lenf nodlarıdır. Erken evreli meme kanser tedavisinde kullanılır.

Aksiler Lenf Nodu Diseksiyonu; sentinel nodda malignansinin tespitinin ardından aksillar insizyon işlemi ile lenf nodlarının uzaklaştırılmasıdır.

Subkutan Mastektomi; meme dokusunun tamamının deri ile beraber uzaklaştırılmasıyla meme başının korunması şeklindeki işlemdir.

Basit Mastektomi; tüm memenin lenf nodu diseksiyonu uygulamadan uzaklaştırılması işlemidir.

Modifiye Radikal Mastektomi; malignensinin yayılımını önlemek için meme dokusu ve aksiller içeriğin uzaklaştırılması işlemidir.

Radikal Mastektomi; tümörün bulunduğu memenin tamamı alttaki göğüs duvarı kaslarıyla birlikte koltuk altı lenf nodlarının uzaklaştırıldığı işlemdir (Bayraktar 2015).

1.5.2. Radyoterapi

Meme kanserinin tüm evrelerinde radyoterapi (RT) kullanılabilir. RT'de temel amaç mikroskopik rezidüel hastalığı ve multisentrik hastalık gelişimini önlemektir. RT invaziv ve noninvaziv meme kanseri tedavisinde oldukça önemli olup DKIS tedavisinde memenin korunması amaçlanmaktadır. Meme koruyucu cerrahi (MKC) yönteminin gelişimiyle RT kullanımı da artmıştır. Neoadjuvan kemoterapinin uygulandığı vakalarda mastektomi uygulamasının ardından yanıt tam olsa da adjuvan RT' nin de uygulanması gerektiği belirtilmektedir (Yıldız 2008).

1.5.3. Hormonal Tedavi

Nükleer östrojen reseptörleri (ER) hormona bağlı meme kanserlerinin endokrin tedavisi için önemli hedeflerdir. Hormonal tedavi endojen östrojenlerin inhibisyonu SERM veya selektif östrojen reseptör aşağı düzenleyicilerdir. SERD selektif östrojen reseptör modülatörleri yoluyla ya da menopoz sonrası kadınlarda adrenal androjenlerden östrojen sentezini inhibe ederek ER'nin endojen östrojen aktivasyonunu bloke eder. Bu tedavinin etkinliği meme kanseri hastalarının büyük bir kısmında gösterilmiştir (Cremoux ve diğ. 2011).

1.5.4. Kemoterapi

Kemoterapi kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için antikanser ilaçlar kullanılarak yapılan tedavidir. Adjuvan kemoterapi ve neo-adjuvan kemoterapi olmak üzere iki gruptan oluşur.

Adjuvan Kemoterapi: Meme kanserinde adjuvan sistemik tedavi tanı sırasında meme kanseri nüksünün engellemesinde mikrometastatik hastalığın tedavi edilmesidir. Gelişmiş ülkelerde meme kanserine bağlı ölümlerin adjuvan tedavi kullanımına bağlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Hormonal, sitotoksik kemoterapi ve anti- HER2 tedavisi olmak üzere üç çeşit adjuvan sistemik tedavi türü bulunmaktadır (Öksüzoğlu 2012).

Neoadjuvan Kemoterapi: Meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi lokal ileri evre veya opere edilemeyen meme kanserinde hastalık evresinin azaltılması ve opere edilebilir hale getirilmesi amacıyla kullanılırken erken evre meme kanserlerinde mastektomi yerine meme koruyucu cerrahinin yapılabilmesine imkân sağlamaktadır (Utkan 2012).

Metastatik meme kanseri: Metastatik meme kanseri kemoterapiye duyarlılığı en fazla olan kanserlerden biridir. Kemik, lenf nodları ve/veya yumuşak doku metastazı görülenler ile organ metastazı görülenler şeklinde iki sınıfta toplanırlar (Yumuk 2012).

1.6. ANTRASİKLİNLER

Antrasiklinlerin antineoplastik aktivitelerinin yüksek olmasından dolayı onkolojide yaygın olarak kullanılmaktadır. DNA yapısına girerek makro molekül sentezinin engellenmesi, hücre zarına toksik etki göstermesi, topoizomerez II enziminde inhibisyona neden olması, serbest radikal oluşumuna sebep olarak DNA'da hasar oluşturması, DNA hasarı ve P53 gen aktivasyonu sonucu apoptozisin uyarması ile antineoplastik etkilerini göstermektedirler (Durmaz ve diğ. 2009).

Doksorubisin: Antrasiklin antibiyotiğidir ve karaciğerde metabolize edilir. DNA ile interkalasyon yapar ve topoizomerez II enzim inhibisyonuna yol açar (İlgin 2010).

Epirubisin: Epirubisin antrasiklin antibiyotiğidir. Epirubisin DNA'daki baz çiftlerinin arasına girerek DNA ile kompleks oluşturmasıyla DNA ve RNA sentezini önler. Epirubisin DNA helikaz aktivitesini de inhibe eder ve çift-sarmallı DNA'nın enzimatik ayrılmasını önler. Ayrıca sitotoksik serbest radikallerin oluşumuyla oksidasyon/redüksiyon reaksiyonlarında da işe karışmaktadır. Epirubisin primer meme kanserinin rezeksiyonundan sonra aksiller lenf düğümü tümör tutulumu bulgusu olan hastalarda adjuvant terapinin bir bileşeni olarak kullanılır ([http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug %20Index/Epirubicin_monograph_1Jan2015.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Epirubicin_monograph_1Jan2015.pdf)).

1.7. GEN POLİMORFİZMİ VE KANSER

Toplumda %1'den fazla görülen genetik çeşitlilik polimorfizm olarak adlandırılır. Polimorfizmler mutasyonlardan daha fazla görülür ve bunların bazıları ciddi hastalıklara yol açabilirken bazılarının fenotip ile herhangi bir ilişkisi görülmeyebilir. Bu polimorfizmler DNA üzerinde eksonlarda, intronlarda veya kodlanmayan bölgelerde görülebilir. Tek nükleotit polimorfizmler (SNP) insan genomunda en fazla görülen genetik çeşitliliklerdir. Kodlayan bölgelerde 300 baz çiftinde bir görülürken kodlamayan bölgelerde 1000 baz çiftinde bir görülür. İnsan genom dizi çalışmasında, iki kişi arasındaki DNA dizisinin %99.9 oranında benzediği %0.1'lik kısmın farklı olduğu bulunmuştur. Bu farkın SNP'lerden kaynaklandığı ve genotip ve fenotipte değişiklikler meydana getirdiği belirlenmiştir (Ekmekçi ve diğ. 2008).

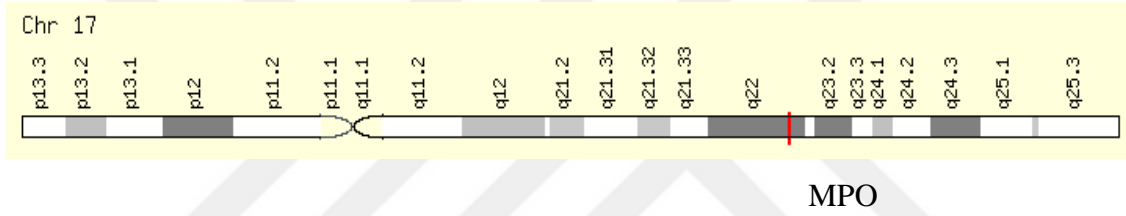
SNP'ler ve kopya sayısı gibi genetik varyasyonlar antikanser ilaç metabolizması yollarını ve kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin hedef genleri etkileyerek hastalar arasındaki tedavi etkinliği ve/veya toksisite arasında farklılık oluşturmaktadırlar. Bireyin genetik profiline dayalı tedavi seçimi uygulanan antikanser ilaç aktivitesinin olası etkisinin tahmin edilmesinin önemi kişiselleştirilmiş tıbbın gelişimini sağlar. Kişiselleştirilmiş genotip haritası tedavi etkinliğinin yanı sıra ilaç mekanizmasındaki değişikliklerin düzenlenmesini de sağlar (Wiechec ve Hansen 2009).

Uygulanan bir ilacın farmakokinetiği; ilaç alımı, atılımı ve dağıtımında rol oynayan genlerdeki genetik varyasyonlar tarafından değiştirilebilir. İlaç etkileşimleri, tedavi etkinliği ve antikanser ilaç metabolizması üzerinde etkili olan ve MPO, ABCB1 ve MnSOD genlerinin de olduğu çok sayıda aday gen bulunmaktadır (Wiechec ve Hansen 2009).

1.8. MİYELOPEROKSİDAZ GENİ (MPO)

MPO geni çizim 1.2' de gösterildiği gibi kromozom 17q23.1 üzerinde bulunur ve 14 ekzondan oluşur. 745 amino asitten oluşur ve 89 kDa ağırlığında protein kodlar. Tek bir zincir olarak üretilen miyeloperoksidaz daha sonra hafif ve ağır zincir olmak üzere ikiye bölünür. MPO ile ilişkili hastalıklar myeloperoksidaz eksikliği ve vaskülitir. MPO kanserdeki transkripsiyonel bozukluk ve amb2 integrin sinyalizasyon yollarıyla ilişkilidir (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MPO>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P05164.1>).

Çizim 1.2. MPO geninin kromozom 17 üzerindeki yerleşimi



(<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MPO>)

Miyeloperoksidaz (MPO) fagositoz sırasında iltihaplı organ ve dokulardaki reaktif nötrofiller tarafından salgılanan metabolik/oksidatif lizozomal bir enzimdir. MPO polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve aromatik aminler gibi ksenobiotiklerin aktivasyonu yoluyla DNA baz oluşumunda rol oynayan antimikrobiyel bir enzim olarak meme salgılarında bulunmuştur. Bu form meme epitel hücrelerinde kimyasal olarak bulunan reaktif oksijen türüdür (ROS) (Qin 2013).

MPO geninin transkripsiyonu doku ve olgunlaşma aşamasına son derece spesifiktir. MPO mRNA ekspresyonu miyeloid hücrelerle sınırlıdır ve miyeloid hücre olgunlaşması myeloblast ve promyelosit aşamalarında saptanır. Bu durum MPO gen transkripsiyonunun büyük ölçüde düzenlenmesi gerektiğini ve promotör bölgesinin yakınında veya içindeki cis elementleri ve çeşitli transkripsiyon faktörleriyle etkileşimine bağlı olduğunu gösterir. MPO geninin 5' ne yakın bölgesinde 128, + 11 bç arasında bulunan bazal bir promotör bölge tanımlanmıştır. Buna ek olarak gen transkripsiyonunu düzenleyen elementlerde tespit edilmiştir (Veen.ve diğ. 2009).

Transkripsiyon aktivitesini düzenleyen promotör bölgenin yukarıdaki enhancer bölgelerinin yanı sıra MPO geninin promotör bölgesinin yakınında veya içinde tek

nükleotid polimorfizmler (SNP) belirlenmiştir. Promoter bölgesindeki spesifik Alu reseptörü cevap elementi en çok çalışılan polimorfizm olup peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör (PPAR), karaciğer X (LXR), östrojen reseptörü (ER) ve SP1 reseptörleri de dahil olmak üzere liganda bağımlı transkripsiyon faktörleri tarafından tanınan çok sayıda " response element" içermektedir. Normal şartlar altında makrofajlar, astrositler ve hepatositlerdeki MPO eksprese olmamaktadır (Veen ve diğ. 2009).

Ancak MPO içeren nötrofil seviyelerinin kanserli ve kanserli olmayan meme dokusunun yanı sıra meme salgılarında yüksek olduğu bulunmuştur. Kronik MPO enflamasyonu sırasında meme epitel hücrelerinde kimyasal olarak reaksiyona girebilen reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturularak heterosiklik aminlerin aktivasyonu ile DNA baz oluşumunda rol oynadığı öne sürülmüştür. ROS hücre sinyalinde ve homeostasiste önemli rollere sahip olsa da aşırı bağlandığında DNA hasarı, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve hücresel yapılarda hasara yol açar. İnflamasyon ve peroksidaz aktivitesinin yüksek olması ise kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (Pabalan ve diğ. 2012).

ROS'un üretimi ve eliminasyonu arasındaki denge bozulduğu zaman reaktif moleküller sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla tümör oluşumuna neden olabilir. Myeloperoksidaz ise ROS üretimini artırmakta ve hidrojen peroksidi (H_2O_2) hipokloröz asite katalize etmektedir (Seibold ve diğ. 2011).

Enfeksiyöz yada enfeksiyöz olmayan ajanların neden olduğu kronik inflamasyon, malignitenin görülme sıklığındaki artış ile ilişkilidir. Bunun nedeni olarak aktive edilen fagosit birikiminden dolayı dokuların sürekli oksidatif strese maruz kalması sonucu çoğalan hücrelerde genomik DNA'da oksidatif hasar meydana gelebilir, mutasyonlar oluşabilir ve kanser oluşumuyla sonuçlanabilmesi olarak gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda aktif fagositler tarafından üretilen oksidanların süperoksit içeren HO, H_2O_2 ve MPO-türevi oksidanların genotoksik olduğu gösterilmiştir. ROS, DNA hasarını indükleyen veya hücre çoğalmasını düzenleyen genleri değiştirerek DNA'da çift zincir kırıkları ve mutasyonlara neden olarak karsinogenezisi indükleyebilir. Normal dokularla karşılaştırıldığında maling dokularda oksidatif stres belirteçleri ve MPO'nun yüksek seviyede bulunması MPO kaynaklı oksidanların karsinogeneziste rolü olduğunu düşündürmektedir (Veen ve diğ. 2009).

DNA üzerinde doğrudan zararlı etkilerinin yanı sıra MPO türevi oksidanlar polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) gibi solunan kanserojenlerin biyoaktivasyonu da ilişkilidir. HOCl'nın da DNA zincir-kırık onarımını ve nükleotid eksizyon tamirini engellediği bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar MPO aktivitesi ve karsinogenez

arasında bir bağlantı olduğu doğrudan ve dolaylı olarak DNA hasarına yol açtığı rapor edilmiştir (Veen ve diğ. 2009).

rs2333227:

G-463A (rs2333227) tek nükleotid polimorfizmi (SNP) MPO geninin promotör bölgesinde yer alan -463 varyant olarak da bilinen en çok çalışılmış polimorfizmdir. 17. kromozom üzerinde 58281401 pozisyonunda G>A değişimi görülen intronik varyanttır. G alleli atasal alleldir (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>).

MPO geninin promotör bölgesinde yer alan Alu elementleri 4 tane hekzamer response element içerir. Bunlardan fonksiyonel olanlardan bir tanesi 463G/A SNP'dir. 463G alleli SP1 bağlanma bölgesi oluşturur ve haberci gen transfeksiyon deneylerinde promotör aktivitesini artırır. Yapılan çalışmaların çoğunda beyazlarda 463GG %60, 463GA % 35 ve 463AA %5 olduğu gösterilmiştir. MPO ekspresyon seviyesinde 463G/A SNP'sinin muhtemel etkisi ve 463G/A genotip sıklığı; ateroskleroz, Alzheimer hastalığı, MPO anti nötrofil sitoplazmik antikor aracılı vaskülit, çoklu skleroz, Hepatit C virüsü kaynaklı fibroz, periodontal hastalık ve kanser gibi geniş bir hastalık grubuyla ilişkilendirilmiştir (Veen ve diğ. 2009).

-463A allel taşıyan bireylerde MPO'nun transkripsiyonel aktivitesinin azalmasıyla korunma gücü artabilir ve daha sonraki kanserojen öncüllerinin metabolik aktivasyonu azaltılmış olur. MPO promotör bölgesinde tek bir baz değişimiyle (-463G>A) oluşan -463A allelinin transkripsiyon aktivitesinin azalmasına yol açtığı ve bazı kanser türlerine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir (Arslan ve diğ. 2010).

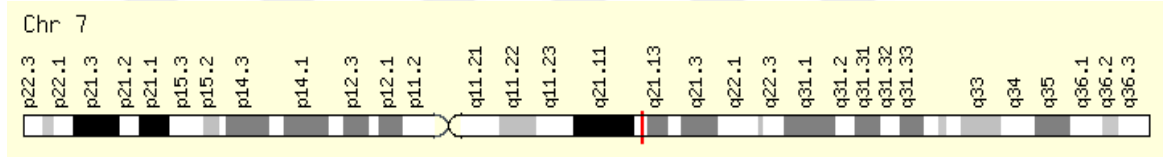
İnsan monosit-makrofajlarında MPO G allel taşıyıcılarında MPO mRNA ve protein düzeyleri yüksekken *in vitro* da MPO A allel taşıyıcılarının 463G allel taşıyıcılarından mRNA ekspresyonu ve transkripsiyonel aktivasyonun daha düşük olduğu gösterilmiştir (Piedrafita ve diğ. 1996, Qin 2013).

Sonuç olarak MPO promotör bölgesindeki 463G/A polimorfizmi MPO transkripsiyon düzeylerini etkilediği ve kanser oluşum riskine katkıda bulunduğu görülür (Veen ve diğ. 2009).

1.9. ATP-BAĞLAYICI KASET B AİLESİ (ABCB1) (MDR: ÇOKLU İLAÇ DİRENÇ PROTENİ 1) GENİ

ABCB1 (MDR-1) geni 7. kromozom (7q21.12) üzerinde bulunan 29 ekson içeren ve protein kodlayan bir genidir. Bu gen tarafından kodlanan zara bağlı protein ATP-bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcı süper ailesinin bir üyesidir. ABC proteinleri çeşitli molekülleri hücre içi ve hücre dışına taşırlar. ABC genleri yedi farklı alt aileye (ABC1, MDR/TAP, MRP, ALDO ABP, GCN20) ayrılır. Bu protein MDR/TAP alt ailesinin bir üyesidir. MDR/TAP alt ailesinin üyeleri çoklu ilaç direnci ile ilişkili genlerdir. Bu gen tarafından kodlanan protein geniş substrat özgünlüğü olan ksenobiyotik bileşikler için ATP-bağımlı ilaç akış pompasıdır (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5243>).

Çizim 1.3. ABCB1 (MDR) geninin kromozom 7 üzerindeki yerleşimi



ABCB1 (MDR)

(<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1>)

ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı ailesi çeşitli ilaçların, ksenobiyotiklerin ve endojen bileşiklerin membranlardan taşınmasını sağlayan protein ailesidir. ABC proteinleri ATP'ye bağımlı olarak görev yapan taşıyıcılar olup bu taşıyıcılar karaciğer ve böbrek gibi ilaç emilimi, metabolizması ve atılımında görev alan organlarda bulunmaktadır. P-glikoprotein (P-gp), çoklu ilaç rezistans bağlantılı proteinler (MRP'ler) ve meme kanseri rezistans proteini (BCRP) ABC taşıyıcı ailesinden olup ilaçların karaciğer ve böbreklerde safra ve idrar ile atılmasına yardımcı olmaları nedeniyle ABC taşıyıcılarının ilaç ve ilaç metabolitlerinin farmakokinetiğinde ve detoksifikasyonunda rol oynadığını göstermektedir (Kara ve diğ. 2013).

ABC proteinleri tümör dokusunda ifade edilmekte ve antineoplastik ilaçların hücreden atılmasını sağlayarak ilacın tümör dokusunda birikmesini önlemektedir. Yeterli miktarda ilaç konsantrasyonu ile hücrenin etkileşmemesi sonucu çoklu ilaç direnci (MDR; multidrug resistance) olarak adlandırılan durum meydana gelir ve hastaya verilen kemoterapi tedavisine cevap alınamamasına neden olmaktadır (Kara ve diğ. 2013).

Kanser hastalarının kemoterapi ile tedavisinde karşılaşılan çoklu-ilaç direnci tümör hücrelerinin yapısal ve fonksiyonel olarak farklı olan sitotoksik ilaçlara karşı duyarsız hale gelmesi anlamına gelir. Kemoterapinin meme kanseri hastaları için en yaygın kullanılan tedavilerden biri olması bu hastalarda MDR gelişimine ve tedavide başarı oranını sınırlanmasına neden olur. ABCB1'in SNP'si kanser hücrelerinden antineoplastik ajanların dışarı sızmasını veya vücuttan dışarı atılımını hızlandırarak plazma konsantrasyonunda azalmasına neden olduğu böylece tedaviyi etkilediği düşünülmektedir (Taheri ve diğ. 2010).

ABCB1 birçok kanserde kemoterapitik ilaçlara direnç geliştiren temel bir mekanizma olan çoklu ilaç direncinden sorumludur. Bu nedenle kemoterapi ile tedavi edilen kanser hastalarının tedaviye yanıtta ve hayatta kalmalarında ABCB1 gen polimorfizminin ilişkisi olup olmadığını konusunda birçok tartışma mevcuttur (Chang ve diğ. 2008).

rs1128503: C1236T

P-glikoprotein (P-gp) (rs1128503) ABC ailesinin ABCB alt ailesine ait olan insanlarda 7q21.1 kromozomunda yer alan MDR1/ABCB1 geni tarafından kodlanan tek nükleotit polimorfizmidir. C1236T (rs1128503) polimorfizmi fonksiyonel sonuç olarak eşanlamlı kodon oluşumuyla sonuçlanan sessiz bir mutasyondur. 7. Kromozom üzerinde 87550285 pozisyonunda yer alan C alleli atasal allel olup C>T değişimi görülür (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1128503).

ABC Taşıyıcı Proteinleri P-gp 1280 amino asit ve 170 kDa molekül ağırlığına sahip olan trans membran bir glikoproteindir (Kara ve diğ. 2013). P-gp ATP bağımlı transporterlardan birisidir. P-gp'nin emilim, dağılım ve eliminasyon rollerinin yanı sıra, P-gp'nin aşırı ekspresyonu bazı tümör hücrelerinde çoklu ilaç direncinin (MDR) oluşumuna yol açar (Ashariati 2008).

Ayrıca P-gp metastatik meme kanserinde yaygın olarak kullanılan kemoterapitik ilaçlar için pompa olarak rol oynayan transmembran protein olan P-glycoprotein kodlar (Chang ve diğ. 2009).

rs1045642: C3435T

P-glikoprotein (MDR1 veya ABCB1 olarak adlandırılan) kodlayan gen üzerindeki C3435T homozigot varyantıdır. C3435T (rs1045642), fonksiyonel sonuç olarak eşanlamlı

kodon oluşumuyla sonuçlanır. Kromozom 7 üzerindeki pozisyonu: 87509329' dir. C>T değişimi görülür ve C alleli atasal alleldir (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1045642).

C3435T izolösün amino asitini kodlar. ABCB1 geninin 26. eksondaki C3435T mutasyonu sessiz bir mutasyon olduğu için amino asit değişimine neden olmaz ancak çeşitli şekillerde P-gp ekspresyonunu ve fonksiyonunu etkiler (Hoffmeyer ve diğ. 2000).

P-gp'nin en önemli fizyolojik rolü organizmayı çevresel karsinojenlere ve toksik ksenobiyotik ajanlara karşı korumaktır. Bu polimorfizm TT genotipi taşıyan kişilerde P-gp ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilendirilebilir. P-gp ekspresyonunun azalması kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı hassasiyetin artmasıyla sonuçlanabilir. Örneğin meme dokusunda lokal detoksifikasyon etkinliğini sınırlar ve dolayısıyla kanser gelişimi için risk faktörü olabilir. Meme kanserli kadınlarda C allel oranının yüksek olduğu ve bu SNP taşıyıcılarının toksik maddelere maruz kalması durumunda kansere yakalanma riskinin arttığı gösterilmiştir (Zubor ve diğ. 2007). Ayrıca homozigot C alleli taşıyan kişilerin homozigot T alleli taşıyanlara göre bağırsakta daha fazla P-gp eksprese ettikleri bildirilmiştir (Brinkmann ve diğ. 2001).

Yapılan bir çalışmada bu polimorfizmin MDR1 ekspresyon seviyesini etkileyerek hücrenin ilaç direncini etkilediği görülmüştür (Taheri ve diğ. 2010). Bu nedenle MDR-1 varyantlarının fonksiyonel ve klinik sonuçlarının anlaşılması önemlidir. Eğer bu değişkenlik MDR1 genindeki bir mutasyondan kaynaklanmışsa hastalara MDR1 genotipine göre doz ayarlaması yapılabilir.

rs2032582: G2677T/A

rs2032582, G2677T veya Ala893Thr olarak da bilinen ABCB1 geninin 21. eksonunda bulunan sinonim olmayan tek nükleotit polimorfizmidir (<http://www.snpedia.com/index.php/Rs2032582>). G2677T (rs1045642) fonksiyonel sonuç olarak eş anlamlı kodon oluşumuyla sonuçlanır. Kromozom 7 üzerindeki pozisyonu: 87531302'dir. G>T veya G>A değişimi görülür ve G alleli atasal alleldir (95-http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2032582). G2677T polimorfizminde MDR1 proteininin 893. pozisyonundaki alanin serine dönüşürken G2677A polimorfizminde alanin treonine dönüşür.

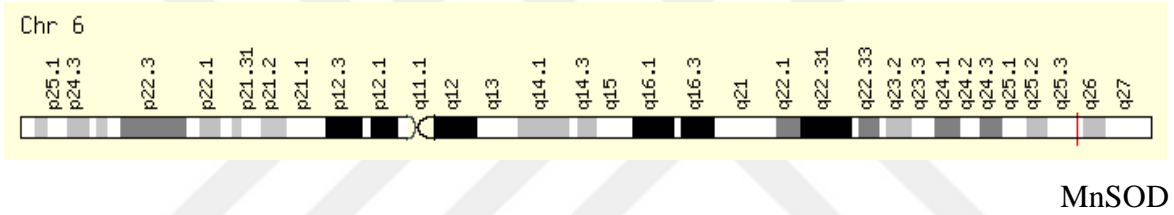
21. ekson 2677 pozisyonunda G→T ve A trans-versiyonu ile yanlış anlamlı mutasyon meydana gelir. 2677 pozisyonunda Ala 893 Thr ya da Ser' ine dönüşmesi sonucu

lipofilik formdan hidrofilik bir forma değişmesine neden olur. Alanin yapısal nötr amino asittir ve polipeptit omurgasına bir kısıtlama getirmemektedir. Ala'nin yerine Ser ya da Thr geçmesi etkileşim bölgesinin geometrik oluşumunu ve ikincil yapıyı etkileyebilir (Tanabe ve diğ. 2001).

1.10. MANGAN SÜPEROKSİT DİSMUTAZ GENİ (MnSOD)

MnSOD geni 6. kromozom üzerinde (6q25.3) bulunur ve SOD2 olarak bilinen insan MnSOD' u kodlar. Bu gen demir/mangan süperoksit dismutaz ailesinin bir üyesidir. MnSOD homotetramer oluşturur ve her alt birimine bir manganez iyonu bağlanan mitokondriyal bir protein kodlar. Her alt birim 222 amino asitten oluşur (<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOD2>).

Çizim 1.4. MnSOD geninin kromozom 6 üzerindeki yerleşimi



(<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOD2>)

SOD'un memelilerde tanımlanmış ve karakterize edilmiş üç farklı izo formu vardır. Bakır-çinko süperoksit dismutaz (Cu/ZnSOD), SOD1 geni tarafından kodlanır (McCord ve Fridovich 1969), manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), SOD2 geni tarafından kodlanır (Weisiger ve Fridovich 1973) ve hücre dışı süperoksit dismutazlar (ECSOD) SOD3 geni tarafından kodlanır (Marklund 1982). SOD'un bu formları benzer fonksiyonlara sahiptir ancak protein yapıları, kromozom lokalizasyonu, metal kofaktör gereksinimleri, gen dağılımları ve hücrel özellikleri bakımından birbirinden belirgin biçimde farklıdır.

SOD2 genetik bakımdan SOD1 veya SOD3'ün her ikisiyle de amino asit benzerliği göstermezken SOD1 ve SOD3 genlerinde belirli oranda amino asit homolojisi görülmektedir. İnsan SOD2'nin transkripsiyon ürünlerinin uzunlukları arasında önemli bir fark olmayan iki transkript, 4 intron ve 5 ekzondan oluşur. SOD2 geninin bazal promotör bölgesinde TATA ve CAAT kutusu yoktur ancak GC açısından zengin motifler, çok sayıda Sp1 ve promotör bölgesinin proksimalinde bulunan çeşitli AP-2 konsensus dizileri içerir (Miao ve Clair 2009).

MnSOD'un mitokondride görev alması ve hücresele olaylar esnasında oluşan reaktif türlerle karşı hücrede savunma hattı oluşturması nedeniyle aerobik organizmaların hayatta kalabilmesi için esastır. Onkogenlerin aktivasyonu ya da tümör süpresor geninin inaktivasyonu da içeren kanser gelişiminde ROS ve süperoksit dismutaz seviyeleri karşılıklı düzenlenir. ROS seviyesinin normalden yüksek olması hücre için toksik olabilir. Kanser tedavisinde antikanser ilaçları reaktif oksijen türleri oluşturarak kanser hücrelerini yok ederler. MnSOD'un hızlı bir şekilde büyüyen kanser hücrelerinin apoptoz ve oksidan kaynaklı yaralanmasına karşı savunmada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak kanserin ilerlemesinden sonra MnSOD ekspresyonu iyi huylu olanlara nazaran kötü huylu kanserlerde yüksek olabilir. ROS kısmen süperoksit radikallerinin artışıyla oluşan zararlardan kendini korumak için süperoksit dismutaz fonksiyonuyla ilgili kanser hücrelerini daha fazla bağımlı hale getirir (Miao ve Clair 2009).

rs 4880:

rs4880 tek nükleotid polimorfizmi (SNP) MnSOD geninin promotör bölgesinde yer alan -463 varyant olarak ta bilinen en çok çalışılmış polimorfizmidir ve intronik bir varyanttır. 6. Kromozom üzerinde 159692840 pozisyonunda C alleli atasal allel olup C>T değişimi görülür (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>).

Yeni sentezlenmiş MnSOD polipeptit enziminin aktif bir forma dönüştürüldüğü yer olan mitokondriyal matris içine iki mitokondriyal membran boyunca taşınması gerekir. Bu taşıma polipeptidin N-terminalindeki bir sinyal sekansı aracılığıyla olur. SOD2 mitokondriyal hedef dizisindeki sitozin timin (C>T) değişimiyle oluşan tek nükleotid polimorfizmi mitokondri hedefleyici bölgede yer alan sinyal peptidinin 16. aminoasidini kodlayan Alanin (GCT)-Valin (GTT) değişimine neden olur. Bu değişim MnSOD'un ikincil α -sarmal yapısını bozabilir, MnSOD enziminin mitokondriyal taşıma lokalizasyonu ve verimliliğini etkileyebilir (Miao ve Clair 2009).

16Ala varyantının alfa-heliks yapısında olduğu ve enzimin mitokondriye normal olarak taşındığı fakat 16Val'nin beta-sheet yapısında ve %30-40 daha az enzim aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Sutton ve diğ. 2003).

Atasal tip rs4880 A alleli taşıyan hastaların kanser tedavileri tarafından uyarılmış olan oksidatif strese kanser hücrelerinin korunma kapasitesi azaltılmış olabilir. Bu teoriye destek olarak *in vitro*da artan MnSOD ekspresyonu ile meme kanseri hücrelerinin ROS üreten doksorubisine direnç geliştiği görülmüştür. Ancak rs4880 üzerinde klinik

Çalışmalardan elde edilen sonuçların çelişkili olduğu da unutulmamalıdır (Tengström ve diğ. 2014).



2. AMAÇ

Meme kanseri küçük kromozomal bölgelerden tüm kromozomları içeren delesyon ve amplifikasyon kaynaklı genomik anomaliler sonucu oluşabilen heterojen bir kanserdir. Kadınlarda en sık görülen neoplazi türü olup dünya genelinde kadınlarda önde gelen ölüm sebebidir. Meme kanseri insidansının büyük çoğunluğu somatik kökenlidir ve kişinin bireysel genetik profili ve çevresel maruziyetin bir kombinasyonu sonucu oluşabilir. Kişilerdeki genetik varyasyon genom boyunca son derece fazla olan SNP'ler tarafından sağlanır.

Tüm hastalıklarda olduğu gibi kanserlerde de tedavi seçimi oldukça önemli olup hayati önem taşımaktadır. Meme kanseri için tedavi seçimi, östrojen ve progesteron reseptörü, HER-2 ekspresyonu düzeyi ve lenf nodu infiltrasyonu, tümör histopatolojisi ve boyutu gibi tümörün özelliklerine dayanır. Tedavi, cerrahi (Lumpektomi, mastektomi), radyoterapi, hormon tedavisi, kemoterapi ve immünoterapi içerir. Antrasiklin, dünyada ve ülkemizde meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapi çeşididir. En önemli etkilerinden biri serbest radikal üretimine yol açarak DNA hasarına neden olmasındır.

Tedavide karşılaşılan en önemli sorunlardan biri hastaların tedaviye aynı şekilde yanıt vermemesidir. Kişilerin sahip oldukları genetik değişiklikler (SNP, CNV) tedavide kullanılan antikanser ilaç metabolizma yollarını ve kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin hedef genlerini farklı şekilde etkileyebilir.

Genlerdeki genetik varyasyonlar verilen ilacın hücre içerisine alınmasını, hücreden atılımını ve etkinliğini değiştirebilir. MPO, ABCB1 ve MnSOD genleri tedavi etkinliği, ilaç etkileşimleri ve antikanser ilaç metabolizması üzerinde etkili aday genler arasındadır. MPO mikrobiyal enfeksiyonlara karşı nötrofil ve monositlerde bulunan lizozomal ve reaktif oksijen türleri (ROS) üreten endojen oksidan bir enzimdir. MPO polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve aromatik aminler gibi ksenobiotiklerin aktivasyonu yoluyla DNA baz oluşumunda rol oynayan antimikrobiyal bir enzim olarak meme salgılarında bulunmuştur. ABCB1 birçok kanserde kemoterapötik ilaçlara direnç geliştiren temel bir mekanizma olan çoklu ilaç direncinden sorumludur. MnSOD memeli hücre canlılığı için zorunlu bir enzim olup oksidatif stres ve mitokondriyal DNA hasarı meme kanseri karsinogenezde önemli bir rol oynamaktadır. Kanser gelişimi ve hücre ölümünün düzenlenmesinde mitokondri ve MnSOD'un esas rolü nedeniyle MnSOD aktivitesinin ve düzeylerinin değiştirilmesi terapötik müdahale için potansiyel bir hedef olabilir.

Bu çalışmanın amacı Antrasiklin tedavisi alan meme kanseri hastalarında tedavi etkinliği, ilaç etkileşimleri ve antikanser ilaç metabolizması üzerinde rol oynayan MPO, ABCB1 (C1236T, C3435T ve G2677T/A) ve MnSOD genlerindeki sırasıyla rs2333227, rs1128503, rs1045642, rs2032582 ve rs4880 polimorfizmleri ve meme kanseri tedavisinde kullanılan antrasikline yanıt arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bu polimorfizmler açısından bize özgü genotipleri belirleyerek meme kanser tedavi seçimine yardımcı olmaktır. Aynı zamanda meme kanseri hastalarının klinikopatolojik parametreler ile polimorfizmler arasındaki ilişkiye bakılarak tedaviye olan etkisini belirlemektir. Böylece ülkemizde uygulanan tedavinin kişilerin genetik profiline göre seçilmesi, uygun ilacın belirlenmesi, ilacın olası etkilerinin tespiti ile tedaviye katkı sağlamaktır. Kişisel genetik profilin çıkarılması kemoterapiye direnç geliştiren hastanın belirlenmesini ve hastanın gereksiz toksisiteye maruz kalmasını engelleyerek en uygun tedavi yönteminin seçilmesini sağlayacaktır. Bu durum hastanın tedavide zaman kaybetmesinin önlenerek iyileşme ve sağ kalımı arttırabilir.

İleriki çalışmalarda hastaların sayının arttırılması ve daha uzun takip sonucu daha net bilgilere ulaşılması, haplotip analiziyle genlerin birlikte davranış etkilerinin belirlenmesi ve popülasyonumuza özgü antrasiklin tedavisine yanıtta SNP haritasının oluşturulması hedeflenmektedir.

3. YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Enzimler ve Primerler

PCR için kullanılan enzimler ve primerler

Taq DNA polimeraz (Fermentas (Fermentas) ve Proteinaz *K* (Sigma)

Çizelge 3.1. Polimorfizmlere göre kullanılan primer dizileri ve enzimler

Gen Adı	SNP numarası	Primer	Enzim
ABCB1 (C1236T)	rs1128503	F: 5'-ATCCTGTGTCTGTGAATTGC-3' R: 5'-TCAGAAAGATGTGCAATGTG-3'	<i>EcoO109I</i>
ABCB1 (C3435T)	rs1045642	F:5'-TGATGGCAAAGAAATAAAGCGA-3' R: 5'-TGACTCGATGAAGGCATGTATGT-3'	<i>MboI</i>
ABCB1 (G2677T)	rs2032582	F: 5'-TGCAGGCTATAGGTTCCAGG-3' R: 5'-TTTAGTTTGACTCACCTTCCCG-3'	<i>BanI</i>
ABCB1 (G2677A)	rs2032582	F: 5'-TGCAGGCTATAGGTTCCAGG-3' R: 5'-GTTTGACTCACCTTCCAG-3'	<i>BsrI</i>
MPO	rs2333227	F: 5'- GCAATGGTTCAAGCGATTCTTC -3' R: 5'- GGTATAGGCACACAATGGTGAG -3'	<i>Acil</i>
MnSOD	rs4880	F: 5'-CAGCCCAGCCTGCGTAGACG-3' R: 5'-GCGTTGATGTGAGGTTCCAG-3'	<i>BsaWI</i>

3.1.2. Kimyasallar

Tez çalışması yapılırken aşağıdaki kimyasallar kullanılmıştır.

Agaroz	Sigma	A 5093
Akrilamid	Fluka	01699
Amonyum persülfat	Fluka	09913
Asetik asit	Riedel-de Haen	50480
Bisakrilamid	Sigma	M 7256
Borik asit	Merck	1.00165.1000
Brom fenol mavisi	Sigma	B 5525
Etanol	Sigma	32221
Etidium bromid	Sigma	E 8751
EDTA	Sigma	E 5134
Formaldehit	Riedel-de Haen	93410
Gümüş nitrat	Carlo Erba	423955
Ksilen siyanol	Sigma	X4126
Sodyum hidroksit	Merck	1.06498.1000
Sodyum klorid	Riedel-de Haen	13450
Sodyum karbonat	Sigma	S 7277
TEMED	Sigma	T 7024
Tris baz	Sigma	T 6066

Sodyum Dodesil Sülfat

Sigma

L 5750

3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

3.1.3.1. Elektroforez Çözeltileri

5X TBE

0.45 M Tris Borat

0.01 M EDTA (pH 8,0)

% 30'luk non-denatüre poliakrilamid jel solüsyonu (100 ml)

29 g Akrilamid

1 g Bisakrilamid

100 ml olacak şekilde distile su eklenir.

120°C'de 15 dk. otoklavlanır.

% 7'lik non-denatüre poliakrilamid jel solüsyonu (100 ml)

23,3 ml %30'luk Poliakrilamid

20 ml 5X TBE

56.67 ml dd H₂O ile 100 ml olacak şekilde eklenir.

% 8'lik non-denatüre poliakrilamid jel solüsyonu

26,67 ml %30'luk Poliakrilamid

20 ml 5X TBE

53.33 ml ddH₂O ile 100 ml'ye tamamlanır.

% 10'luk non-denatüre poliakrilamid jel solüsyonu (29:1 akrilamid: bisakrilamid)

33,33 ml %30'luk Poliakrilamid

20 ml 5X TBE 46.67 ml ddH₂O ile 100 ml'ye tamamlanır.

3.1.3.2. Gümüş Boyama Çözeltileri

10 X A solüsyonu: %5 asetik asit % 95 absolüt etil alkol

10 X B solüsyonu: %1 gümüş nitrat

C solüsyonu: 3 g NaOH, 0.02 g Boraks, %0,2 formaldehit

10 X D solüsyonu: 22,5 g Sodyum bikarbonat/ 1lt

3.1.4. Kullanılan Cihazlar

Thermocycler (Eppendorf Mastercycler)
ThermalCycler T100 (BIORAD)
Dikey elektroforez (BIORAD)
Yatay elektroforez (BIORAD)
Santrifüj (Eppendorf 5415R ve 5804R)
Güç kaynağı (BIORAD Power Pac 3000)
UV transilimünatör (BIORAD)
Spektrofotometre (SHIMADZU)
CanoScan N670U (Canon)
Bilgisayar

3.1.5. Etik Kurul Onayı ve Destek

Kocaeli Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul'una yapılan başvuru sonucu çalışma için etik kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: KOÜ KAEK 2015/70). Ayrıca bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi (KOÜ Proje No: 2015/036 HD) ve Kocaeli Üniversitesi Öğretim Görevlisi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğü tarafından sağlanmış olan bütçeden yararlanılmıştır.

3.1.6. Hasta Grubu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Değerlendirme komisyonundan B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/750 sayı numarası ile 16.10.2012 tarihinde etik izni alınan Prof. Dr. M. Bahadır GÜLLÜOĞLU'nun "Meme Kanseri ile Otoimmün Tiroid Hastalığı İlişkisi; Hormonal Faktörler veya Tiroglobin Gen Polimorfizm Ortak Etken Olabilir mi?" başlıklı araştırma için alınan kan örneklerinden DNA'lar Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda izole edildi. Tez çalışması bu araştırma için elde edilen DNA materyali kullanılarak yapıldı. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvuran meme kanseri tanısı almış kadınlar hasta grubunu oluşturmaktadır.

3.1.7. Hasta Takibi

Marmara Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran meme kanseri hastaları için çalışmaya girmeyi kabul eden 161 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar Tıbbi Onkolojiyle korale şekilde takip edildi. Hastaların ameliyat ve neoadjuvan kemoterapi öncesinde bir işlem yapılmadan önce kan örnekleri alınarak +4 C' de saklandı. Daha sonra

Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirildi. Hastalar takibe alınarak aldıkları tedaviler, geçirdikleri ameliyatlar klinik ve patolojik bilgileri kayıt altına alındı. Hastaların nüks ve sağ kalım oranları yine aldıkları tedaviler neticesinde çalışma öncesi raporlandı.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Genotipleme

Kan örneklerinden izole edilen DNA'lardan Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism, PCR-RFLP) yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı.

3.2.1.1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

PCR reaksiyonu için; 100 ng genomik DNA, 10 pmol forward ve reverse primerlerinin yanı sıra toplam 25µl olacak şekilde; 10mM Tris-Cl (pH 8,8), 50 mM KCl, %0.08 Nonidet P40 ve uygun MgCl₂ miktarı, 200 µM dNTP ve 1,0 U *Taq* DNA polimerazdan (MBI Fermentas) oluşan karışım hazırlandı. Hazırlanan karışım PCR cihazına yerleştirildi. PCR; birinci denatürasyon 95°C'de 5 dk., ikinci denatürasyon 95°C'de 1 dk., bölgelere göre değişiklik gösteren bağlanma derecelerinde 30 sn, sentez sıcaklığı olan 72 °C'de 1 dk, ikinci sentez sıcaklığı 72 °C'de 10 dk ve son olarak +4 °C koşullarda yapıldı.

Her gen bölgesi için, PCR bağlanma koşulları ve döngü miktarları değişiklik göstermektedir. Çizelge 3.2'de çalışmada araştırılan polimorfizmlere göre PCR için bağlanma sıcaklıkları ve döngü miktarları gösterilmektedir.

Çizelge 3.2. Polimorfizmlere göre PCR için bağlanma sıcaklıkları ve döngü miktarları

Gen adı	SNP no	Bağlanma(°C)30sn.	Döngü (2 ⁿ)
ABCB1(C1236T)	rs1128503	56°C	35
ABCB1(C3435T)	rs1045642	60°C	35
ABCB1 (G2677T)	rs2032582	60°C	35
ABCB1 (G2677A)	rs2032582	60°C	35
MPO	rs2333227	58°C	30
MnSOD	rs4880	66°C	35

3.2.1.2. PCR Ürünlerinin Poliakrilamid Jel Elektrofrezinde Kontrolü

PCR tamamlandıktan sonra DNA'nın çoğalıp çoğalmadığını kontrol etmek için agaroz jel elektrofrezisi yapıldı. PCR'ın çalıştığından emin olduktan sonra örnekler pUC-

Mix (MBI) büyüklük (size) markır ile birlikte %8’lik poliakrilamid jele yüklendi ve 80 V ile 30 dk yürütüldü. PCR ürünleri markır ile karşılaştırılarak bant büyüklüğü belirlendi. Doğru büyüklükte bantlar elde edildiğinde bu bölgeye özgü spesifik restriksiyon enzimleri ile restriksiyon kesimi yapıldı. Çizelge 3.3’de çalışmada kullanılan genlerin PCR ile çoğaltılan gen dizileri ve uzunlukları gösterilmektedir.

Çizelge 3.3. PCR ile çoğaltılan gen dizileri ve uzunlukları

Gen	SNP	Uzunluk (bç)	Dizi
ABCB1 C123T	rs1128503	240bç	<u>ATCCTGTGTCTGTGAATTGCCTTGAAGTTTTTTTTCTCA</u> CTCGTCCTGGTAGATCTTGAAGGG(C/T)CTGAACCTGAA GGTGCAGAGTGGGCAGACGGTGGCCCTGGTTGGAAC AGTGGCTGTGGGAAGAGCACAACAGTCCAGCTGATGC AGAGGCTCTATGACCCACAGAGGGGATGGTGAGATG ACCCATGCGAGCTAGACCCTGCGGTGATCAGCAGTCA <u>CATTGCACATCTTTCTGA</u>
ABCB1 C343T	rs1045642	193bç	<u>TGATGGCAAAGAAATAAAGCGACTGAATGTTTCAGTG</u> GCTCCGAGCACACCTGGGCATCGTGTCCCAGGAGCCCA TCCTGTTTACTGTCAGCATTGCTGAGAACATTGCCTAT GGAGACAACAGCCGGGTGGTGTACAGGAAGAGAT(C/ T)GTGAGGGCAGCAAAGGAGGCCAACATACATGCCTT <u>CATCGAGTCA</u>
ABCB1 G2677T	rs2032582	224ç	<u>TGCAGGCTATAGGTTCCAGGCTTGCTGTAATTACCCA</u> GAATATAGCAAATCTTGGGACAGGAATAATTATATCCT TCATCTATGGTTGGCAACTAACACTGTTACTCTTAGCA ATTGTACCCATCATTGCAATAGCAGGAGTTGTTGAAAT GAAAATGTTGTCTGGACAAGCACTGAAAGATAAGAAA GAACTAGAAGGT(A/G/T)CTGGGAAGGTGAGTCAAAC <u>AAA</u>
ABCB1 G2677A	rs2032582	220bç	<u>TGCAGGCTATAGGTTCCAGGCTTGCTGTAATTACCCA</u> GAATATAGCAAATCTTGGGACAGGAATAATTATATCCT TCATCTATGGTTGGCAACTAACACTGTTACTCTTAGCA ATTGTACCCATCATTGCAATAGCAGGAGTTGTTGAAAT GAAAATGTTGTCTGGACAAGCACTGAAAGATAAGAAA GAACTAGAAGGT(A/G/T)CTGGGAAGGTGAGTCAAAC
MPO	rs2333227	350bç	<u>GCAATGGTTCAAGCGATTCTTCTGCCTCAGCCTCCCG</u> AGTAGCTGGGATTACAGGTGCCCGCCACCACGCCCTAG CCTCTAGCCACATCATCAATTATTTCTTAGGCAAGAA GTAATTTTTGTATTTTCTTAGGCAAGAAGCTAATTTT TGTATTTTGTAGATACAGGGTTTACCATTGTTGGCCA GGCTGGTCTTGAACCTCTGACCTCAAGTATCCACC(C/ T)GCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATG AGCCACTGGCCCCAGCCTGTCCCCAGCCTTTGAATTTA GCACTACCAGCCCAAGATTTCTCAGCTCACCATTGTG <u>TGCCTATACC</u>
MnSD	rs4880	172bç	<u>CAGCCCAGCCTGCGTAGACGGTCCCGCGGCGCTGAC</u> TGACCGGGCTGTGCTTTCTCGTCTTTCAGCACCAGCAGG CAGCTGGCTCCGG(C/T)TTTGGGGTATCTGGGCTCCAGG CAGAAGCACAGCCTCCCCGACCTGCCCTACGACTACGG CGCCCTGGAACCTCACATCAACG

3.2.2.1 Restriksiyon Fragman Uzunluğu Polimorfizmi (RFLP)

Toplam hacim 15 µl olacak şekilde her enzime uygun 1.5 µl 1X tampon çözeltisi, enzim, PCR ürünü ve steril distile sudan oluşan karışım hazırlandı ve restriksiyon kesimi yapıldı. Kesim her enzim için uygun sıcaklıkta bekletilerek gerçekleştirildi. Daha sonra kesim ürünleri poliakrilamid jelde yürütüldü ve gümüş nitrat boyama ile boyanarak görüntüledi. Görüntüler tarayıcı ile taranarak bilgisayara kaydedildi. Çizelge 3.4'te çalışmada araştırılan polimorfizmlere göre RFLP için kullanılan enzimler, kesimde kullanılan enzim, kesim sıcaklığı, kesim süresi, distile su ve PCR ürünü miktarları gösterilmektedir.

Çizelge 3.4 Polimorfizmlere göre RFLP için kullanılan enzimler, kesimde kullanılan enzim, kesim sıcaklığı, kesim süresi, distile su ve PCR ürünü miktarları

Gen Adı	SNP numarası	Enzim	Enzim miktarı	Steril distile su (µl)	PCR ürünü (µl)	Kesim Sıcaklığı (°C)	Kesim Süresi (dk)
ABCB1 C1236T	rs1128503	<i>EcoO109I</i>	2 U	11.3	2	37	15
ABCB1 C3435T	rs1045642	<i>MboI</i>	2,5 U	11.3	2	37	15
ABCB1 G2677T	rs2032582	<i>BanI</i>	5 U	11.3	2	37	60
ABCB1 G2677A	rs2032582	<i>BsrI</i>	1 U	11.3	2	65	15
MPO	rs2333227	<i>Acil</i>	1 U	11.3	2	37	15
MnSOD	rs4880	<i>BsaWI</i>	1,25 U	11.3	2	60	15

3.2.2.1.1 Kesim Ürünlerinin Poliakrilamid Jel Elektroforezi

Poliakrilamid Jel Elektroforezi için 35cmx10cm boyutlarında, 0.5 mm kalınlığında jel döküldü ve dikey elektroforez cihazında yürütüldü. Yüzde sekizlik PAGE stok solüsyonlarına sırası ile %10'luk APS stoğundan %1 hacim ve TEMED'den %0,1 hacim ilave edilip 0,5 mm'lik cam aralığına döküldü ve polimerizasyonun gerçekleşebilmesi için yaklaşık 45 dk bekletildi.

Polimerizasyon sonrası camlar dikey elektroforez cihazına kondu. 1X TBE içeren yürütme tamponu eklendi ve örnekler brom fenol mavisini ile ksilen siyanol boyalarından oluşan yükleme tamponuyla karıştırılarak jel kuyucuklarına yüklendi. Elektrik akımıyla

birlikte hareket eden ve yürümeye başlayan brom fenol mavisi ve ksilen siyanol boyalarının yürüdükleri mesafe takip edilerek jelin yürüme zamanı belirlendi. Akım Çizelge 3.5’de verilen süreler sonunda jel çıkartılarak gümüş boyama işlemine geçildi.

Çizelge 3.5. Her polimorfizm için poliakrilamid jel elektroforezi koşulları

SNP numarası	Akım (W)	PAGE (%)	Yürüme zamanı (dk)
rs1128503	20	8	25
rs1045642	20	8	25
rs2032582	20	8	30
rs2032582	20	8	30
rs2333227	20	8	30
rs4880	20	8	35

3.2.2.1.2 Gümüş Boyama

Boyama yapılırken kullanılan su kalitesi önemli olduğu için solüsyonlarda ve yıkamada distile su kullanıldı. Gümüş boyamada; A, B ve C'den oluşan 3 tip solüsyon kullanılmaktadır. İşlem jelin solüsyonlarda sırasıyla bekletilmesiyle yapıldı. Tüm solüsyonlar boyamadan hemen önce taze olarak hazırlandı. Jel her bir solüsyona geçerken aralarda distile su ile bir kaç saniyelik kısa süreler ile yıkanarak bir önceki solüsyonun uzaklaşması sağlandı.

A solüsyonu (Asetik asit-etanol): 200 ml distile suya stok solüsyondan 10 ml ilave edilerek hazırlandı ve jel bu solüsyonla 5 dakika bekletildi.

B solüsyonu (Gümüş nitrat): 200 ml distile suya stok solüsyondan 10 ml ilave edilerek hazırlandı ve jel bu solüsyonla 10 dakika bekletildi.

C solüsyonu (NaOH-Boraks-Formaldehit): 200 ml distile suya 2.5 gr NaOH ve 0.02 gr boraks ilave edildi ve jel bu solüsyona alındıktan sonra solüsyonun içerisine 1ml formaldehit eklenerek bantlar görülünceye kadar jel solüsyon içerisinde bekletildi.

D solüsyonunu (NaHCO₃): 200 ml distile suya stok solüsyondan 20 ml ilave edilerek hazırlandı ve jel bu solüsyonla 5 dakika bekletildi.

Distile suda yıkanan jel nemli olarak asetat arasına alındı ve naylon dosya poşeti içine alınarak hava alması engellenecek şekilde saklandı.

3.2.4 İstatiksel Analiz:

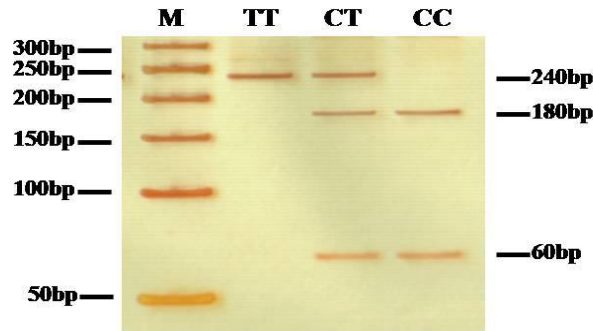
İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney-U Testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



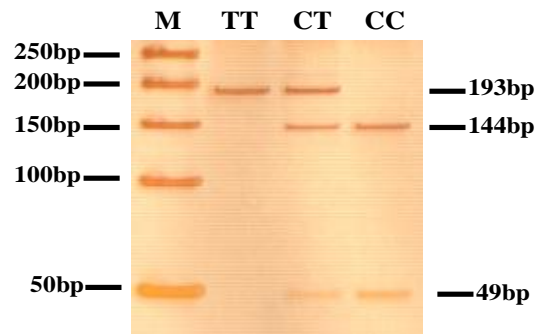
4.BULGULAR

4.1 Jel Görüntüleri :

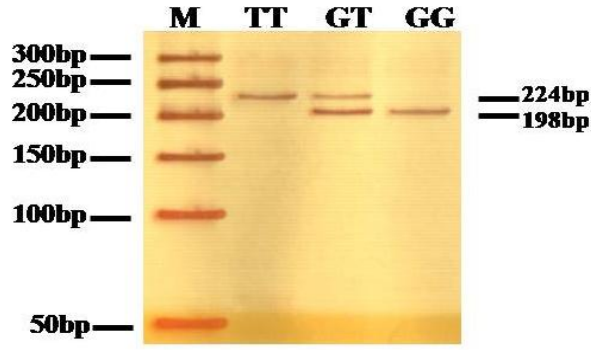
Çizimler 4.1-4.7’de her bir SNP için jel görüntüleri ve restriksiyon enzimleri ile kesimlerinin şematik çizimleri bulunmaktadır.



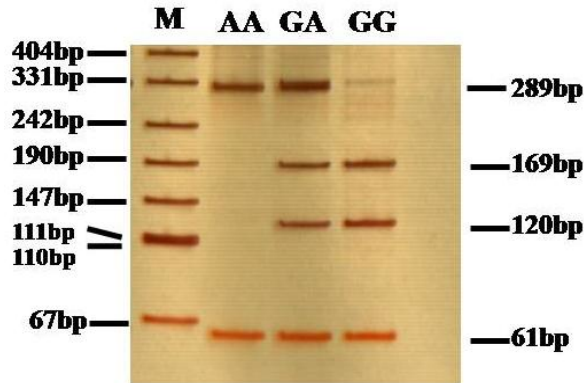
Çizim 4.1. ABCB1 (C1236T) geni rs1128503 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, TT-240 bç, CT-240,180,60 bç, CC-180,60bç).



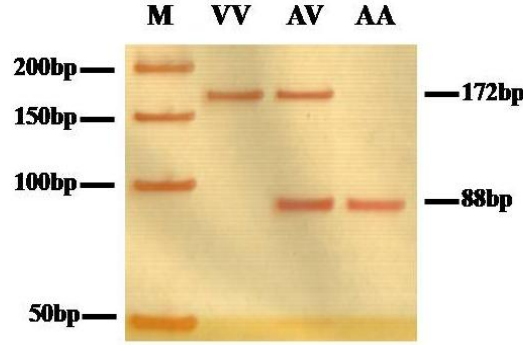
Çizim 4.2. ABCB1(C3435T) geni rs1045642 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, TT-193 bç, CT-193, 144, 49 bç, CC-144, 49 bç).



Çizim 4.3. ABCB1 (G2677T) geni rs2032582 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, TT-224 bç, GT-224, 198, 26 bç, GG-198, 26 bç. 26 bç'lik bant jelden dışarı çıktığı için şekilde görülmemektedir).



Çizim 4.4. MPO geni rs2333227 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, AA-289, 61 bç, GA-289, 169, 120, 61 bç, GG-169, 120, 61 bç).



Çizim 4.5. MnSOD geni rs4880 polimorfizmini içeren gen bölgesinin poliakrilamid jel görüntüsü (M: GeneRuler 50 bp DNA Ladder, VV-172 bç, AV-172, 88 bç, AA-88 bç.).

4.2. Demografik Veri ve İstatistik Sonuçları

Bu çalışma 161 meme kanseri kadın hasta DNA 'sı ile yapıldı. Meme kanseri tanısı ile takibe alınan hastaların demografik ve klinik verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Tedavi sonuçları izlenen hastaların %36.6'sı premenopozal ve %63.4'ü postmenopozal dönemde meme kanseri tanısı almıştır.

Hastalar moleküler sınıflamaya göre %49.1' Luminal A, % 23.6 Luminal B, %3.7'si Her2(+), %9.3'ü Triple negatif olarak sınıflandırılmıştır. 23 hastanın patolojik değerlendirmelerinde moleküler sınıflamaya uygun reseptör ve moleküler tanısı eksik olduğu için moleküler sınıflamaya alınmadı. Hastalardan 1 tanesi cerrahi tedaviyi reddettiği için onkolojik tedaviler sonucu takibe devam edilmişti. Hastaların patolojik tanıları ultrason eşliğinde yapılan tru-cut biyopsiler ile koyulmuştu ve ameliyat olan 160 hastanın operasyon sonrası spesmen patoloji raporu ile konfirme edilmişti. Hastaların % 68.9'u İnvaziv Duktal Karsinom, %6.8'i İnvaziv Lobüler Karsinom, %7.5'i İnvaziv Miks Tip Karsinom, % 2.5'i Duktal Karsinoma İnsitu, %2.5'i Phillodes Tümör ve %1.5'i diğer histolojik tip meme kanseri tanısı almıştı. Hastaların %9.3'ü neoadjuvan kemoterapi almış ve sonrasında cerrahi uygulanmıştı. %90.7'si ise önce cerrahi tedavi almıştı ve sonra evreye göre adjuvan kemoterapi tedavileri düzenlenmişti. Ameliyat edilen 160 hastanın %47.8'ine meme koruyucu cerrahi geriye kalan hastalara mastektomi yapılmıştı.

Hastaların sentinel lenf nodu örneklerine dayanarak %60.9'una aksiller diseksiyonu yapılırken SLN(-) olan %38.5'ine yapılmamıştı. Hastalarda patolojik verilerine göre tümör çapı, tümör derecesi, metastatik nodül varlığı, tümör östrojen reseptör durumları, tümör

progesteron reseptör durumları, Her2 ve Ki-67 pozitifliği açısından elde edilen veriler kayıt altına alınmıştı (Çizelge 4.1). Hastaların %65.8'inde meme kanseri ve diğer kanserler için aile öyküsü olmadığı belirlendi. Tedaviler sonrasında takibe alınan hastaları %13.7'sinde nüks, %5'inde ise ikincil bir kanser geliştiği ve % 4.3'ünde kansere bağlı ölüm olduğu tespit edildi.

MPO (rs2333227), ABCB1(rs1128503, C3435T ve G2677G) ve MnSOD (rs4880) için istatistiksel analiz sonucu elde edilen allel ve genotip dağılımları, χ^2 , p ve %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri listelenmiştir ($p>0.05$).

rs1128503:

Meme kanseri hastalarında C1236T gen polimorfizmi ile hastaların sigara kullanımları (Çizelge 4.2), menopoz durumları (Çizelge 4.3), patolojik yeri (Çizelge 4.5), moleküler sınıflaması (Çizelge 4.6), meme koruyucu cerrahi durumu (Çizelge 4.7), operasyon çeşidi (Çizelge 4.9), tümör çapları (Çizelge 4.10), tümör derecesi (Çizelge 4.11), östrojen reseptör durumu (Çizelge 4.13), progesteron reseptör durumu (Çizelge 4.14), Her-2 durumu (Çizelge 4.15), Ki-67 durumu (Çizelge 4.16), neoadjuvan kemoterapi uygulanması (Çizelge 4.17), kemoterapi uygulanması (Çizelge 4.18), hormonoterapi uygulanması (Çizelge 4.19), radyoterapi uygulanması (Çizelge 4.20), nüks durumu (Çizelge 4.21), sağ kalım oranı (Çizelge 4.22) ve aile öyküsü (Çizelge 4.23) araştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.005$).

Çalışmamızda rs1128503 gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının aksiller diseksiyon durumu (Çizelge 4.8) arasındaki ilişkiye bakıldığında $p=0.022$ olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir. TT genotipinin $p=0.011$, OR=0.353, %95 güven aralığı = 0.165-0.755 şeklinde 2.8 kat koruyucu olduğu, C ve T allel frekanslarının fark gösterdiği ve C allelinin $p=0.011$, OR=2.834, %95 güven aralığı=1.324-6.066 olacak şekilde 2.8 kat risk oluşturduğu belirlendi.

C1236T gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının metastatik nodül sayısı arasındaki ilişkiye bakıldığında $p=0.067$ olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermemekte ancak CT genotipinin $p=0.034$, OR=1.983, %95 güven aralığı=1.049-3.748 şeklinde yaklaşık 2 kat risk oluşturduğu bulundu. C ve T allel frekanslarının iki popülasyon arasında dağılımında ise anlamlı bir farka rastlanmadı.

rs1045642 :

Meme kanseri hastalarında C3435T gen polimorfizmi ile hastaların sigara kullanımları, menopoz durumları, patolojik yeri, moleküler sınıflaması, meme koruyucu cerrahi durumu, aksiller diseksiyon durumu, operasyon çeşidi, tümör çapları, tümör derecesi, metastatik nodül sayısı, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, Her-2 durumu, ki-67 durumu, neoadjuvan kemoterapi uygulanması, kemoterapi uygulanması, hormonoterapi uygulanması, radyoterapi uygulanması, nüks durumu, sağ kalım oranı ve aile öyküsü analiz edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.005$).

rs2032582:

Meme kanseri hastalarında G2677T/A gen polimorfizmi ile hastaların sigara kullanımları, patolojik yeri, moleküler sınıflaması, meme koruyucu cerrahi durumu, operasyon çeşidi, metastatik nodül sayısı, östrojen reseptör durumu, Her-2 durumu ki-67 durumu, neoadjuvan kemoterapi uygulanması, kemoterapi uygulanması, hormonoterapi uygulanması, radyoterapi uygulanması, nüks durumu, sağ kalım oranı, aile öyküsü karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.005$).

G2677T/A gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının menopoz durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında TT genotipinin $p=0.013$, OR=2.756, %95 güven aralığı= 1.291-5.885 şeklinde istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği ve 2.8 kat risk faktörü olduğu görüldü (Çizelge 4.3).

G2677T/A gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının aksiller diseksiyon durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında TT genotipinin $p=0.002$, OR=0.278, %95 güven aralığı=0.127-0.608 şeklinde istatistiksel olarak anlamlı ve 3.6 kat koruyucu olduğu bulundu. G allelinin de $p=0.005$, OR=3.022, %95 güven aralığı=1.437-6.356 şekilde anlamlılık gösterdiği ve 3 kat risk oluşturduğu tespit edildi (Çizelge 4.8).

G2677T/A gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının tümör çapı arasındaki ilişkiye bakıldığında. TT genotipi $p=0.014$, G alleli $p=0.031$ şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. OR ve %95 güven aralığı, tümör çapı parametresinin 3 ten fazla olması (Duktal Karsinoma İn Situ, <20mm, >20mm, <50mm, >50mm) nedeniyle istatistiksel olarak hesaplanamadı (Çizelge 4.10).

G2677T/A gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının tümör derecesi arasındaki ilişkiye bakıldığında genotipler bakımından herhangi bir anlamlılık

görülmezken A allelinin $p=0.025$ oranında istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği bulundu (Çizelge 4.11).

G2677T/A gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının progesteron reseptör durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında TT genotipinin $p=0.013$, OR=0.353, %95 güven aralığı=0.163-0.764 şeklinde 2.8 kat koruyucu olduğu, G allelinin $p=0.006$, OR=3.005, %95 güven aralığı=1.418-6.367 olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve 3 kat risk oluşturduğu belirlendi (Çizelge 4.14.)

G2677T/A gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının hormon terapi durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında G allelinin $p=0.041$, OR= 2.425, %95 güven aralığı=1.111-5.294 olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve 2 kat risk oluşturduğu görüldü (Çizelge 4.19).

rs2333227:

Meme kanseri hastalarında 463G>A gen polimorfizmi ile hastaların sigara kullanımları, menopoz durumları, patolojik yeri, moleküler sınıflaması, meme koruyucu cerrahi durumu, aksiller diseksiyon durumu, operasyon çeşidi, tümör çapları, metastatik nodül sayısı, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu, Her-2 durumu ki-67 durumu, neoadjuvan kemoterapi uygulanması, kemoterapi uygulanması, hormonoterapi uygulanması, radyoterapi uygulanması, nüks durumu, sağ kalım oranı ve aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.005$).

MPO (463 G>A) gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının tümör derecesi arasındaki ilişkiye bakıldığında $p=0.043$ şeklinde olup istatistiksel olarak anlamlıdır. AA genotipi $p=0.037$, G alleli ise $p=0.039$ değeriyle istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir (Çizelge 4.11). Tümör derecesi (gradeI, gradeII ve gradeIII) hesaplanmasında parametre sayısı 2 den fazla olduğu için χ^2 testinde OR ve %95 güven aralığı hesaplanamamıştır.

rs4880:

Meme kanseri hastalarında MnSOD gen polimorfizmi ile hastaların sigara kullanımları, menopoz durumları, patolojik yeri, moleküler sınıflaması, meme koruyucu cerrahi durumu, aksiller diseksiyon durumu, operasyon çeşidi, tümör çapları, tümör derecesi, metastatik nodül sayısı, östrojen reseptör durumu, progesteron reseptör durumu,

Her-2 durumu, ki-67 durumu, neoadjuvan kemoterapi uygulanması, kemoterapi uygulanması, hormonoterapi uygulanması, radyoterapi uygulanması, nüks durumu, sağ kalım oranı ve aile öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.005$).

Çalışmamızda MnSOD gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının menopoz durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında $p=0.024$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. AV genotipi $p=0.008$, OR= 0.406, %95 güven aralığı=0.206-0.799 şeklinde istatistiksel olarak anlamlı ve 2.5 kat koruyucu olduğu belirlendi (Çizelge 4.3).

MnSOD gen polimorfizmi ile meme kanseri hastalarında sağ kalım arasındaki ilişkiye bakıldığında VV genotipinin $p=0.048$, OR= 5.667, %95 güven aralığı=1.172-27.391 şeklinde olup istatistiksel olarak anlamlı ve 5.7 kat risk faktörü olduğu bulundu. A allelinin $p=0.048$, OR=0.176, %95 güven aralığı=0.037-0.853 şekilde istatistiksel olarak anlamlı ve 5.7 kat koruyucu olduğu görüldü (Çizelge 4.22).

Çizelge 4.1. Meme kanseri hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Hastalar (n=161)
Sigara Kullanımı	
Var	36 (% 22.4)
Yok	125 (% 77.6)
Menopoz durumu	
Premenopozal	59 (% 36.6)
Postmenopozal	102(% 63.4)
Patolojik tanı	
Duktal karsinom İn Situ	4 (%2.5)
İnvaziv Duktal Karsinom	111(% 68.9)
İnvaziv Lobüler Karsinom	11 (% 6.8)
İnvaziv Miks Tip Karsinom	12 (%7.5)
Diğerleri	19 (% 11.8)
Philloides tümör	4 (% 2.5)
Patolojik Yeri	
Sağ	75 (% 46.6)
Sol	84 (% 52.2)
Bilateral	2 (% 1.2)
Moleküler Sınıflama	
Luminal A	79 (% 49.1)
Luminal B	38 (% 23.6)
Her2(+)	6 (% 3.7)
Triple Negatif	15 (% 9.3)

Çizelge 4.1. (devam) Meme kanseri hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Hastalar (n=161)
Eksik	23
Meme Koruyucu Cerrahi	
Var	77 (% 47.8)
Yok	83 (% 51.6)
Eksik	1
Aksiller Diseksiyon	
Var	98 (% 60.9)
Yok	62 (% 38.5)
Eksik	1
Operasyon çeşidi	
Lumpektomi	78 (% 48.4)
Mastektomi	82 (% 50.9)
Eksik Olan	1
Tümör çapı (T)	
< 20 mm	59 (% 36.6)
> 20 mm, < 50 mm	78 (% 48.4)
> 50 mm	18 (% 11.2)
Duktal karsinom İn Situ	5 (% 3.1)
Eksik	1 (% 0.6)
Tümör derecesi	
Grade I	11 (% 6.8)
Grade II	67 (% 41.6)
Grade III	72 (% 44.7)
Eksik	11 (% 6.8)
Metastatik Nodül Sayısı	
Var	78 (% 48.4)
Yok	82 (% 50.9)
Eksik	1 (% 0.6)
Östrojen Reseptörü	
Pozitif	120 (% 74.5)
Negatif	41 (% 25.5)
Progesteron Reseptörü	
Pozitif	114 (% 70.8)
Negatif	47 (% 29.2)
Her-2	
Pozitif	40 (% 24.8)
Negatif	98 (% 60.9)
Eksik	23 (% 14.3)
Ki-67	
Pozitif	128 (% 79.5)

Çizelge 4.1. (devam) Meme kanseri hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	Hastalar (n=161)
Negatif	2 (% 1.2)
Eksik	31 (% 19.3)
Neoadjuvan Kemoterapi	
Var	15 (% 9.3)
Yok	146 (% 90.7)
Kemoterapi	
Yok	18 (% 11.2)
Antrasiklin	64 (% 39.8)
Antrasiklin+ Taksan	79 (% 49.1)
Hormonoterapi	
Var	122 (% 75.8)
Yok	39 (% 24.2)
Radyoterapi	
Var	129 (% 80.1)
Yok	32 (% 19.9)
Nüks	
Var	22 (% 13.7)
Yok	131 (% 81.4)
İkincil bir kanser geliştirenler	8 (% 5.0)
Sağ kalım	
Var	154 (% 95.7)
Yok	7 (% 4.3)
Aile Öyküsü Olanlar	
Var	55 (% 34.2)
Yok	106 (% 65.8)

Çizelge 4.2. Meme kanseri hastalarının sigara kullanımlarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Sigara Kullanımı			
	Var (%)	Yok (%)	p-değeri	OR; 95%CI
ABCB1 (C1236T)	36(22.4)	125(77.6)	0.733	
TT	10(27.0)	27(73.0)	0.581	1.396 (0.600-3.249)
CT	19(20.9)	72(79.1)	0.746	0.823 (0.391-1.732)
CC	7(21.2)	26(78.8)	1.000	0.919 (0.362-2.333)
Allel frekansı				
T	39(54.1)	126(50.4)	1.000	1.088 (0.429-2.762)
C	33(45.8)	124(49.6)	0.581	0.716 (0.308-1.667)
ABCB1 (C3435T)	36(22.4)	125(77.6)	0.514	
TT	10(27.0)	27(73.0)	0.581	1.396 (0.600-3.249)
CT	21(22.8)	71(77.2)	1.000	1.065 (0.502-2.257)
CC	5(15.6)	27(84.4)	0.433	0.585 (0.208-1.650)
Allel frekansı				
T	41(56.9)	125(50.0)	0.433	1.708 (0.606-4.814)
C	31(43.1)	125(50.0)	0.581	0.716 (0.308-1.667)
ABCB1 (G2677T/A)	36(22.4)	125(77.6)		
TT	10(27.8)	26(72.2)	0.510	1.464 (0.627-3.418)
GT	18(22.0)	64(78.0)	1.000	0.953 (0.454-2.001)
GG	6(17.6)	28(82.4)	0.609	0.693 (0.262-1.832)
GA	1(20.0)	4(80.0)	1.000	0.864 (0.094-7.985)
TA	1(25.0)	3(75.0)	1.000	1.162 (0.117-11.552)
AA	0	0	0	0
Allel frekansı				
T	39(54.2)	119(47.6)	0.590	1.425 (0.569-3.570)
G	31(43.1)	124(49.6)	0.496	0.687 (0.302-1.562)
A	2(2.8)	7(2.8)	1.000	0.992 (0.197-4.996)

Çizelge 4.2. (devam) Meme kanseri hastalarının sigara kullanımlarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Sigara Kullanımı			
	Var (%)	Yok (%)	p-değeri	OR; 95%CI
MPO (463 G>A)	36(22.4)	125(77.6)	1.000	
GG	21(22.6)	72(77.4)	1.000	1.031(0.486-2.185)
GA	13(21.3)	48(78.7)	0.957	0.907(0.420-1.958)
AA	2(28.6)	5(71.4)	0.654	1.412(0.262-7.601)
Allel frekansı				
G	55(76.4)	192(76.8)	0.654	0.708 (0.132-3.814)
A	17(23.6)	58(23.2)	1.000	0.970 (0.458-2.057)
MnSOD	36(22.4)	125(77.6)	0.348	
VV	6(28.6)	15(71.4)	0.574	1.467(0.524-4.105)
AV	12(16.9)	59(83.1)	0.198	0.559(0.257-1.216)
AA	18(26.1)	51(73.9)	0.429	1.451(0.689-3.054)
Allel frekansı				
V	24(33.3)	89(35.6)	0.429	0.689(0.327-1.451)
A	48(66.7)	161(64.4)	0.574	0.682(0.244-1.908)

Çizelge 4.3. Meme kanseri hastalarının menopoz durumlarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Menopoz Durumu			
	Premenopoz n (%)	Postmenopoz n (%)	p-değeri	OR; 95%CI
ABCB1 (C1236T)	59(36.6)	102(63.4)	0.090	
TT	19(51.4)	18(48.6)	0.055	2.217(1.051-4.677)
CT	28(30.8)	63(69.2)	0.078	0.559(0.292-1.069)
CC	12(36.4)	21(63.6)	1.000	0.985(0.445-2.181)
Allel frekansı				
T	66(55.9)	99(48.5)	1.000	1.015(0.458-2.249)
C	52(44.1)	105(51.5)	0.055	0.451(0.214-0.952)
ABCB1 (C3435T)	59(36.6)	102(63.4)	0.132	
TT	18(48.6)	19(51.4)	0.125	1.918(0.910-4.041)
CT	28(30.4)	64(69.6)	0.059	0.536(0.280-1.027)
CC	13(40.6)	19(59.4)	0.751	1.235(0.559-2.726)
Allel frekansı				
T	64(54.2)	102(50.0)	0.751	0.810(0.367-1.789)
C	54(45.8)	102(50.0)	0.125	0.521(0.247-1.099)
ABCB1 (G2677T/A)	59(36.6)	102(63.4)		
TT	20(55.6)	16(44.4)	0.013	2.756(1.291-5.885)
GT	26(31.7)	56(68.3)	0.185	0.647(0.339-1.234)
GG	11(32.4)	23(67.6)	0.701	0.787(0.353-1.757)
GA	2(40.0)	3(60.0)	1.000	1.158(0.188-7.137)
TA	0(0)	4(100)	0.297	0.624(0.553-0.705)
AA	0	0	0	
Allel frekansı				
T	66(55.9)	92(45.1)	0.762	1.211(0.566-2.588)
G	50(42.4)	105(51.5)	0.067	0.476(0.230-0.985)
A	2(1.7)	7(3.4)	0.488	0.476(0.096-2.371)

Çizelge 4.3. (devam) Meme kanseri hastalarının menopoz durumlarına göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Menopoz Durumu			OR;95%CI
	Premenopoz n(%)	Postmenopoz n(%)	p-değeri	
MPO (463 G>A)	59(36.6)	102(63.4)	0.528	
GG	32(34.4)	61(65.6)	0.601	0.797(0.417-1.522)
GA	23(37.7)	38(62.3)	0.961	1.076(556-2.081)
AA	4(57.1)	3(42.9)	0.261	2.400(0.518-11.115)
Allel frekansı				
G	87(73.7)	160(78.4)	0.261	0.417(0.090-1.930)
A	31(26.3)	44(21.6)	0.601	1.255(0.657-2.398)
MnSOD	59(36.6)	102(63.4)	0.024	
VV	11(52.4)	10(47.6)	0.173	2.108(0.836-5.316)
AV	18(25.4)	53(74.6)	0.008	0.406(0.206-0.799)
AA	30(43.5)	39(56.5)	0.119	1.671(0.874-3.195)
Allel frekansı				
V	40(33.9)	73(35.8)	0.119	0.598(0.313-1.144)
A	78(66.1)	131(64.2)	0.173	0.474(0.188-1.196)

Çizelge 4.4. Meme kanseri hastalarının patolojik tanısına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Patolojik Tanı					
	Duktal Karsinom İn Situ n(%)	İnvaziv Duktal Karsinom n(%)	İnvaziv Lobüler Karsinom n(%)	İnvaziv Miks Tip Karsinom n(%)	Diğerleri n(%)	Philloides Tümör n(%)
ABCB1 (C1236T)	4(2.5)	111(68.9)	11(6.8)	12(7.5)	19(11.8)	4(2.5)
TT	2(5.4)	25(67.6)	0(0)	3(8.1)	6(16.2)	1(2.7)
CT	1(1.1)	65(71.4)	8(8.8)	8(8.8)	7(7.7)	2(2.2)
CC	1(3.0)	21(63.6)	3(9.1)	1(3.0)	6(18.2)	1(3.0)
Allel frekansı						
T	5(62.5)	115(51.8)	8(36.4)	14(58.3)	19(50.0)	4(50.0)
C	3(37.5)	107(48.2)	14(63.6)	10(41.7)	19(50.0)	4(50.0)
ABCB1 (C3435T)	4(2.5)	111(68.9)	11(6.8)	12(7.5)	19(11.8)	4(2.5)
TT	2(5.4)	27(73.0)	0(0)	2(5.4)	5(13.5)	1(2.7)
CT	2(2.2)	63(68.5)	7(7.6)	9(9.8)	9(9.8)	2(2.2)
CC	0(0)	21(65.6)	4(12.5)	1(3.1)	5(15.6)	1(3.1)
Allel frekansı						
T	6(75.0)	117(52.7)	7(31.8)	13(54.2)	19(50.0)	4(50.0)
C	2(25.0)	105(47.3)	15(68.2)	11(45.8)	19(50.0)	4(50.0)
ABCB1 G2677T/A	4(2.5)	111(68.9)	11(6.8)	12(7.5)	19(11.8)	4(2.5)
TT	3(8.3)	22(61.1)	0(0)	3(8.3)	7(19.4)	1(2.8)
GT	1(1.2)	59(72.0)	7(8.5)	8(9.8)	6(7.3)	1(1.2)
GG	0(0)	25(73.5)	3(8.8)	1(2.9)	3(8.8)	2(5.9)
GA	0(0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0)	2(40.0)	0(0)
TA	0(0)	3(75.0)	0(0)	0(0)	1(25.0)	0(0)
AA	0	0	0	0	0	0

Çizelge 4.4. (devam) Meme kanseri hastalarının patolojik tanısına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Patolojik Tanı					
	Duktal Karsinom İn Situ n(%)	İnvaziv Duktal Karsinom n(%)	İnvaziv Lobüler Karsinom n(%)	İnvaziv Miks Tip Karsinom n(%)	Diğerleri n(%)	Philloides Tümör n(%)
G2677T/A						
Allel frekansı						
T	7(87.5)	106(47.7)	7(31.8)	14(58.3)	21(55.3)	3(37.5)
G	1(12.5)	111(50.0)	14(63.6)	10(41.7)	14(36.8)	5(62.)
A	0	5(2.25)	1(4.54)	0	3(7.89)	0
MPO (463 G>A)	4(2.5)	111(68.9)	11(6.8)	12(7.5)	19(11.8)	4(2.5)
GG	4(4.3)	58(62.4)	6(6.5)	9(9.7)	14(15.1)	2(2.2)
GA	0(0)	46(75.4)	5(8.2)	3(4.9)	5(8.2)	2(3.3)
AA	0(0)	7(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Allel frekansı						
G	8(100)	162(73.0)	17(77.3)	21(87.5)	33(86.8)	6(75)
A	0	60(27)	5(22.7)	3(12.5)	5(13.2)	2(25)
MnSOD	4(2.5)	111(68.9)	11(6.8)	12(7.5)	19(11.8)	4(2.5)
VV	0	15(71.4)	1(4.8)	1(4.8)	3(14.3)	1(4.8)
AV	2(2.8)	47(66.2)	8(11.3)	4(5.6)	8(11.3)	2(2.8)
AA	2(2.9)	49(71.0)	2(2.9)	7(10.1)	8(11.6)	1(1.4)
Allel frekansı						
V	2(25)	77(34.7)	10(45.5)	6(25.0)	14(36.8)	4(50.0)
A	6(75)	145(65.3)	12(54.5)	18(75.0)	24(63.2)	4(50.0)

Çizelge 4.5. Meme kanseri hastalarının patolojik yerine göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Patolojik Yeri			P-değeri
	Sağ n(%)	Sol n(%)	Bilateral n(%)	
ABCB1 (C1236T)	75(46.6)	84(52.2)	2(1.2)	0.316
TT	22(59.5)	15(40.5)	0	0.139
CT	40(44.0)	50(54.9)	1(1.1)	0.763
CC	13(39.4)	19(57.6)	1(3.0)	0.334
Allel frekansı				
T	84(56.0)	80(47.6)	1(25.0)	0.332
C	66(44.0)	88(52.4)	3(75)	0.139
ABCB1 (C3435T)	75(46.6)	84(52.2)	2(1.2)	0.954
TT	17(45.9)	20(54.1)	0	1.000
CT	43(46.7)	48(52.2)	1(1.1)	1.000
CC	15(46.9)	16(50.0)	1(3.1)	0.632
Allel frekansı				
T	77(51.3)	88(52.4)	1(25.0)	0.632
C	73(48.7)	80(47.6)	3(75.0)	1.000
ABCB1 (G2677T/A)	75(46.6)	84(52.2)	2(1.2)	
TT	19(52.8)	17(47.2)	0	0.575
GT	35(42.7)	46(56.1)	1(1.2)	0.669
GG	16(47.1)	17(50.0)	1(2.9)	0.730
GA	3(60.0)	2(40.0)	0	0.690
TA	2(50.0)	2(50.0)	0	1.000
AA	0	0	0	

Çizelge 4.5. (devam) Meme kanseri hastalarının patolojik yerine göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Patolojik Yeri			P-değeri
	Sağ n(%)	Sol n(%)	Bilateral n(%)	
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	75(50.0)	132(78.6)	1(25.0)	0.723
G	70(46.7)	82(48.8)	3(75.0)	0.501
A	5(3.3)	4(2.38)	0	0.764
MPO (463 G>A)				
GG	44(47.3)	48(51.6)	1(1.1)	0.937
GA	27(44.3)	33(54.1)	1(1.6)	0.876
AA	4(57.1)	3(42.9)	0	0.740
Allel frekansı				
G	115(76.7)	129(76.8)	3(75.0)	0.740
A	35(23.3)	39(23.2)	1(25.0)	0.937
MnSOD				
VV	7(33.3)	14(66.7)	0	0.426
AV	34(47.9)	37(52.1)	0	0.597
AA	34(49.3)	33(47.8)	2(2.9)	0.197
Allel frekansı				
V	48(32.0)	65(38.7)	0	0.190
A	102(68.0)	103(61.3)	4(100)	0.426

Çizelge 4.6. Meme kanseri hastalarının moleküler sınıflamasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Moleküler Sınıflama				p-değeri
	Luminal A n(%)	Luminal B n(%)	Her2(+) n(%)	Triple Negatif n(%)	
ABCB1 (C1236T)	79(57.2)	38(27.5)	6(4.3)	15(10.9)	0.582
TT	17(58.6)	8(27.6)	0	4(13.8)	0.648
CT	49(60.5)	19(23.5)	5(6.2)	8(9.9)	0.362
CC	13(46.4)	11(39.3)	1(3.6)	3(10.7)	0.490
Allel frekansı					
T	83(52.5)	35(46.1)	5(41.7)	16(53.3)	0.485
C	75(47.5)	41(53.9)	7(58.3)	14(46.7)	0.639
ABCB1 (C3435T)	79(57.2)	38(27.5)	6(4.3)	15(10.9)	0.127
TT	16(48.5)	11(33.3)	0	6(18.2)	0.162
CT	46(58.2)	22(27.8)	6(7.6)	5(6.3)	0.41
CC	17(65.4)	5(19.2)	0	4(15.4)	0.368
Allel frekansı					
T	78(49.4)	44(57.9)	6(50.0)	17(56.7)	0.376
C	80(50.6)	32(42.1)	6(50.0)	13(43.3)	0.170
ABCB1 G2677T/A	79(57.2)	38(27.5)	6(4.3)	15(10.9)	
TT	15(51.7)	8(27.6)	1(3.4)	5(17.2)	0.680
GT	44(60.3)	18(24.7)	5(6.8)	6(8.2)	0.265
GG	18(62.1)	9(31.0)	0	2(6.9)	0.486
GA	1(25.0)	2(50.0)	0	1(25.0)	0.442
TA	1(33.3)	1(33.3)	0	1(33.3)	0.728
AA	0	0	0	0	0

Çizelge 4.6. (devam) Meme kanseri hastalarının moleküler sınıflamasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Moleküler Sınıflama				p-değeri
	Luminal A n(%)	Luminal B n(%)	Her2(+) n(%)	Triple Negatif n(%)	
G2677T/A					
Allel frekansı					
T	75(47.5)	35(46.1)	7(58.3)	17(56.7)	0.497
G	81(51.3)	38(50.0)	5(41.7)	11(36.7)	0.423
A	2(1.2)	3(3.9)	0	2(6.6)	0.176
MPO					
(463 G>A)					
GG	79(57.2)	38(27.5)	6(4.3)	15(10.9)	0.259
GA	44(55.7)	25(31.6)	2(2.5)	8(10.1)	0.435
GA	29(54.7)	13(24.5)	4(7.5)	7(13.2)	0.421
AA	6(100)	0	0	0	0.194
Allel frekansı					
G	117(74.1)	63(82.9)	8(66.7)	23(76.7)	0.196
A	41(25.9)	13(17.1)	4(33.3)	7(23.3)	0.433
MnSOD					
VV	79(57.2)	38(27.5)	6(4.3)	15(10.9)	0.259
VV	7(38.9)	7(38.9)	0	4(22.2)	0.141
AV	35(56.5)	18(29.0)	2(3.2)	7(11.3)	0.934
AA	37(63.8)	13(22.4)	4(6.9)	4(6.9)	0.217
Allel frekansı					
V	49(31.0)	32(42.1)	2(16.7)	15(50.0)	0.218
A	109(69.0)	44(57.9)	10(83.3)	15(50.0)	0.141

Çizelge 4.7. Meme kanseri hastalarının meme koruyucu cerrahi durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Meme Koruyucu Cerrahi			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
ABCB1 (C1236T)	77(48.1)	83(51.9)	0.211	
TT	22(61.1)	14(38.9)	0.114	1.971(0.924-4.207)
CT	41(45.1)	50(54.9)	0.372	0.752(0.401-1.408)
CC	14(42.4)	19(57.6)	0.589	0.749(0.346-1.622)
Allel frekansı				
T	85(55.2)	78(47.0)	0.589	1.336(0.617-2.894)
C	69(44.8)	88(53.0)	0.114	0.507(0.238-1.082)
ABCB1 (C3435T)	77(48.1)	83(51.9)	0.619	
TT	19(52.8)	17(42.2)	0.656	1.272(0.605-2.675)
CT	45(48.9)	47(51.1)	0.816	1.077(0.575-2.018)
CC	13(40.6)	19(59.4)	0.452	0.684(0.312-1.502)
Allel frekansı				
T	83(53.9)	81(48.8)	0.452	1.462(0.666-3.207)
C	71(46.1)	85(51.2)	0.656	0.786(0.374-1.654)
ABCB1 (G2677T/A)	77(48.1)	83(51.9)		
TT	21(60.0)	14(40.0)	0.162	1.848(0.862-3.962)
GT	37(45.1)	45(54.9)	0.436	0.781(0.420-1.454)
GG	14(41.2)	20(58.8)	0.471	0.700(0.325-1.507)
GA	2(40.0)	3(60.0)	1.000	0.711(0.116-4.374)
TA	3(75.0)	1(25.0)	0.352	3.324(0.338-32.660)
AA	0	0	0	

Çizelge 4.7. (devam) Meme kanseri hastalarının meme koruyucu cerrahi durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Meme Koruyucu Cerrahi			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	82(53.2)	74(44.6)	0.403	1.461(0.704-3.035)
G	67(43.5)	88(53.0)	0.081	0.487(0.233-1.019)
A	5(3.23)	4(2.40)	0.739	1.372(0.354-5.307)
MPO				
(463 G>A)				
GG	49(53.3)	43(46.7)	0.130	1.628(0.864-3.066)
GA	25(41.0)	36(59.0)	0.156	0.628(0.329-1.196)
AA	3(42.9)	4(57.1)	1.000	0.801(0.173-3.698)
Allel frekansı				
G	123(79.9)	122(73.5)	1.000	1.249(0.270-5.769)
A	31(20.1)	45(27.1)	0.130	0.614(0.326-1.157)
MnSOD				
VV	10(47.6)	11(52.4)	1.000	0.977(0.390-2.448)
AV	30(42.3)	41(57.7)	0.184	0.654(0.349-1.226)
AA	37(54.4)	31(45.6)	0.171	1.552(0.826-2.915)
Allel frekansı				
V	50(32.5)	63(38.0)	0.171	0.644(0.343-1.211)
A	104(67.5)	103(62.0)	1.000	1.024(0.408-2.565)

Çizelge 4.8. Meme kanseri hastalarının aksiller diseksiyon durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Aksiller Diseksiyon			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
ABCB1 (C1236T)	98(61.3)	62(38.8)	0.022	
TT	15(41.7)	21(58.3)	0.011	0.353(0.165-0.755)
CT	60(65.9)	31(34.1)	0.163	1.579(0.830-3.002)
CC	23(69.7)	10(30.3)	0.359	1.595(0.701-3.629)
Allel frekansı				
T	90(46.0)	73(58.9)	0.359	0.627(0.276-1.427)
C	106(54.0)	51(41.1)	0.011	2.834(1.324-6.066)
ABCB1 (C3435T)	98(61.3)	62(38.8)	0.267	
TT	19(52.8)	17(42.2)	0.322	0.637(0.301-1.347)
CT	56(60.9)	36(39.1)	0.909	0.963(0.506-1.833)
CC	23(71.9)	9(28.1)	0.239	1.806(0.774-4.213)
Allel frekansı				
T	94(48.0)	70(56.5)	0.239	0.554(0.237-1.292)
C	102(52.0)	54(43.5)	0.322	1.571(0.742-3.325)
ABCB1 (G2677T/A)	98(61.3)	62(38.8)		
TT	13(37.1)	22(62.9)	0.002	0.278(0.127-0.608)
GT	55(67.1)	27(32.9)	0.121	1.658(0.873-3.148)
GG	22(64.7)	12(35.3)	0.789	1.206(0.548-2.654)
GA	5(100)	0	0.157	0.600(0.528-0.682)
TA	3(75.0)	1(25.0)	1.000	1.926(0.196-18.944)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.8. (devam) Meme kanseri hastalarının aksiller diseksiyon durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Aksiller Diseksiyon			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	84(42.9)	72(58.1)	0.323	0.631(0.292-1.363)
G	104(53.1)	51(41.1)	0.005	3.022(1.437-6.356)
A	8(4.00)	1(0.8)	0.155	5.422(0.661-44.461)
MPO			0.965	
(463 G>A)	98(61.3)	62(38.8)		
GG	56(60.9)	36(39.1)	0.909	0.963(0.506-1.833)
GA	38(62.3)	23(37.7)	0.963	1.074(0.557-2.070)
AA	4(57.1)	3(42.9)	1.000	0.837(0.181-3.872)
Allel frekansı				
G	150(76.5)	95(76.6)	1.000	1.195(0.258-5.529)
A	46(23.5)	29(23.4)	0.909	1.038(0.545-1.977)
MnSOD				
	98(61.3)	62(38.8)	0.809	
VV	14(66.7)	7(33.3)	0.759	1.310(0.497-3.451)
AV	42(59.2)	29(40.8)	0.627	0.853(0.450-1.618)
AA	42(11.8)	26(38.2)	0.909	1.038(0.545-1.977)
Allel frekansı				
V	70(35.7)	43(34.7)	0.909	0.963(0.506-1.833)
A	126(64.3)	81(65.3)	0.759	0.764(0.290-2.012)

Çizelge 4.9. Meme kanseri hastalarının operasyon çeşidine göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Operasyon Çeşidi			OR; 95%CI
	Lumpektomi n(%)	Mastektomi n(%)	p-değeri	
ABCB1 (C1236T)	78(48.8)	82(51.2)	0.242	
TT	22(61.1)	14(38.9)	0.135	0.524(0.246-1.118)
CT	42(46.2)	49(53.8)	0.451	1.273(0.680-2.382)
CC	14(42.4)	19(57.6)	0.535	1.379(0.636-2.987)
Allel frekansı				
T	86(55.1)	77(47.0)	0.535	0.725(0.335-1.571)
C	70(44.9)	87(53.0)	0.135	1.908(0.894-4.071)
ABCB1 (C3435T)	78(48.8)	82(51.2)	0.547	
TT	19(52.8)	17(47.2)	0.719	0.812(0.386-1.708)
CT	46(50.0)	46(50.0)	0.713	0.889(0.475-1.665)
CC	13(40.6)	19(59.4)	0.406	1.508(0.687-3.309)
Allel frekansı				
T	84(53.8)	80(48.8)	0.406	0.663(0.302-1.455)
C	72(46.2)	84(51.2)	0.719	1.231(0.586-2.589)
ABCB1 (G2677T/A)	78(48.8)	82(51.2)		
TT	21(60.0)	14(40.0)	0.188	0.559(0.261-1.198)
GT	38(46.3)	44(53.7)	0.532	1.219(0.655-2.268)
GG	14(41.2)	20(58.8)	0.422	1.475(0.685-3.176)
GA	2(40.0)	3(60.0)	1.000	1.443(0.235-8.877)
TA	3(75.0)	1(25.0)	0.358	0.309(0.031-3.032)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.9. (devam) Meme kanseri hastalarının operasyon çeşidine göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Operasyon Çeşidi			OR;95%CI
	Lumpektomi n(%)	Mastektomi n(%)	p-değeri	
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	83(53.2)	73(44.5)	0.355	0.662(0.319-1.375)
G	68(43.6)	87(53.0)	0.098	1.985(0.949-4.152)
A	5(3.2)	4(2.4)	0.742	0.749(0.194-2.897)
MPO				
(463 G>A)				
GG	78(48.8)	82(51.2)	0.245	
GG	50(54.3)	42(45.7)	0.099	0.588(0.312-1.108)
GA	25(41.0)	36(59.0)	0.123	1.659(0.870-3.163)
AA	3(42.9)	4(57.1)	1.000	1.282(0.278-5.922)
Allel frekansı				
G	125(80.1)	120(73.2)	1.000	0.780(0.169-3.603)
A	31(19.9)	44(26.8)	0.099	1.701(0.902-3.205)
MnSOD				
VV	78(48.8)	82(51.2)	0.460	
VV	10(47.6)	11(52.4)	1.000	1.054(0.420-2.640)
AV	31(43.7)	40(56.3)	0.250	1.444(0.771-2.703)
AA	37(54.4)	31(45.6)	0.218	0.674(0.359-1.265)
Allel frekansı				
V	51(32.7)	62(37.8)	0.218	1.485(0.791-2.787)
A	105(67.3)	102(62.2)	1.000	0.949(0.379-2.379)

Çizelge 4.10. Meme kanseri hastalarının tümör çaplarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Tümör Çapı				p-değeri
	Duktal Karsinoma İn Situ n(%)	<20mm n(%)	>20mm, <50mm n(%)	>50mm n(%)	
ABCB1 (C1236T)	5(3.1)	59(36.9)	78(48.8)	18(11.3)	0.361
TT	2(5.6)	17(47.2)	13(36.1)	4(11.1)	0.289
CT	2(2.2)	33(36.3)	44(48.4)	12(13.2)	0.764
CC	1(3.0)	9(27.3)	21(63.6)	2(6.1)	0.267
Allel frekansı					
T	6(60)	67(56.8)	70(44.9)	20(55.5)	0.265
C	4(40)	51(43.2)	86(55.1)	16(44.4)	0.294
ABCB1 (C3435T)	5(3.1)	59(36.9)	78(48.8)	18(11.3)	0.625
TT	2(5.6)	13(36.1)	16(44.4)	5(13.9)	0.755
CT	3(3.3)	37(40.2)	42(45.7)	10(10.9)	0.807
CC	0	9(28.1)	20(62.5)	3(9.4)	0.285
Allel frekansı					
T	7(70)	63(53.4)	74(47.4)	20(55.5)	0.285
C	3(30)	55(46.6)	82(52.6)	16(44.4)	0.754
ABCB1 (G2677T/A)	5(3.1)	59(36.9)	78(48.8)	18(11.3)	
TT	4(11.4)	12(34.3)	14(40.0)	5(14.3)	0.014
GT	1(1.2)	31(37.8)	39(47.6)	11(13.4)	0.447
GG	0	14(41.2)	18(52.9)	2(5.9)	0.437
GA	0	1(20.0)	4(80.0)	0	0.464
TA	0	1(25.0)	3(75.0)	0	0.683
AA	0	0	0	0	0

Çizelge 4.10. (devam) Meme kanseri hastalarının tümör çaplarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Tümör Çapı				p-değeri
	Duktal Karsinoma İn Situ n(%)	<20mm n(%)	>20mm, <50mm n(%)	>50mm n(%)	
G2677T/A					
Allel frekansı					
T	9(90.0)	56(47.5)	70(44.9)	21(58.3)	0.280
G	1(10.0)	60(50.8)	79(50.6)	15(41.7)	0.031
A	0	2(1.7)	7(4.5)	0	0.323
MPO (463 G>A)	5(3.1)	59(36.9)	78(48.8)	18(11.3)	0.463
GG	5(5.4)	33(35.9)	44(47.8)	10(10.9)	0.291
GA	0	22(36.1)	31(50.8)	8(13.1)	0.342
AA	0	4(57.1)	3(42.9)	0	0.658
Allel frekansı					
G	10(1000)	88(74.6)	119(76.3)	28(77.8)	0.654
A	0	30(25.4)	37(23.7)	8(22.2)	0.293
MnSOD	5(3.1)	59(36.9)	78(48.8)	18(11.3)	0.333
VV	0	9(42.9)	7(33.3)	5(23.8)	0.116
AV	2(2.8)	25(35.2)	39(54.9)	5(7.0)	0.377
AA	3(4.4)	25(36.8)	32(47.1)	8(11.8)	0.909
Allel frekansı					
V	2(20.0)	43(36.4)	53(34.0)	15(41.7)	0.908
A	8(80.0)	75(63.6)	103(66.0)	26(72.2)	0.119

Çizelge 4.11. Meme kanseri hastalarının tümör derecesi göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Tümör Derecesi			p-değeri
	GradeI n(%)	GradeII n(%)	GradeIII n(%)	
ABCB1 (C1236T)	11(7.3)	67(44.7)	72(48.0)	0.575
TT	4(12.1)	17(51.5)	12(36.4)	0.246
CT	5(5.8)	37(43.0)	44(51.2)	0.587
CC	2(6.5)	13(41.9)	16(51.6)	0.951
Allel frekansı				
T	13(59.0)	71(53.0)	68(47.2)	0.951
C	9(41.09)	63(47.0)	76(52.8)	0.243
ABCB1 (C3435T)	11(7.3)	67(44.7)	72(48.0)	0.755
TT	4(11.8)	15(44.1)	15(44.1)	0.547
CT	5(5.9)	40(47.1)	40(47.1)	0.697
CC	2(6.5)	12(38.7)	17(54.8)	0.715
Allel frekansı				
T	13(59.0)	70(52.2)	70(48.7)	0.721
C	9(41.0)	64(47.8)	74(51.3)	0.553
ABCB1 (G2677T/A)	11(7.3)	67(44.7)	72(48.0)	
TT	3(9.7)	14(45.2)	14(45.2)	0.819
GT	5(6.3)	37(46.8)	37(46.8)	0.820
GG	2(6.3)	16(50.0)	14(43.8)	0.745
GA	1(20.0)	0	4(80.0)	0.112
TA	0	0	3(100.0)	0.300
AA	0	0	0	

Çizelge 4.11. (devam) Meme kanseri hastalarının tümör derecesi göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Tümör Derecesi			p-değeri
	GradeI n(%)	GradeII n(%)	GradeIII n(%)	
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	11(50.0)	65(48.5)	68(47.2)	1.000
G	10(45.5)	69(51.5)	69(47.9)	0.870
A	1(4.5)	0	7(4.9)	0.025
MPO				
(463 G>A)				
GG	3(3.6)	41(48.8)	40(47.6)	0.113
GA	6(10.2)	22(37.3)	31(52.1)	0.261
AA	2(28.6)	4(57.1)	1(14.3)	0.037
Allel frekansı				
G	12(54.5)	104(77.6)	111(77.1)	0.039
A	10(45.5)	30(22.4)	33(22.9)	0.110
MnSOD				
VV	2(10.0)	9(45.0)	9(45.0)	0.928
AV	5(7.5)	27(40.3)	35(52.2)	0.649
AA	4(6.3)	31(49.2)	28(44.4)	0.669
Allel frekansı				
V	9(40.9)	45(33.6)	53(36.8)	0.666
A	13(59.1)	89(66.4)	91(63.2)	0.928

Çizelge 4.12. Meme kanseri hastalarının metastatik nodül sayısına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Metastatik Nodül Sayısı			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR;95%CI
ABCB1 (C1236T)	78(48.8)	82(51.2)	0.067	
TT	12(33.3)	24(66.7)	0.056	0.439(0.202-0.956)
CT	51(56.0)	40(44.0)	0.034	1.983(1.049-3.748)
CC	15(45.5)	18(54.5)	0.818	0.847(0.393-1.826)
Allel frekansı				
T	75(48.1)	88(53.7)	0.818	1.181(0.548-2.547)
C	81(51.9)	76(46.3)	0.056	2.276(1.046-4.953)
ABCB1 (C3435T)	78(48.8)	82(51.2)	0.785	
TT	16(44.4)	20(55.6)	0.691	0.800(0.380-1.686)
CT	47(51.1)	45(48.9)	0.492	1.247(0.665-2.337)
CC	15(46.9)	17(53.1)	0.968	0.910(0.419-1.978)
Allel frekansı				
T	79(50.6)	85(51.8)	0.968	1.098(0.506-2.387)
C	77(49.4)	79(48.2)	0.691	1.250(0.593-2.635)
ABCB1 (G2677T/A)	78(48.8)	82(51.2)		
TT	13(37.1)	22(62.9)	0.173	0.545(0.252-1.178)
GT	44(53.7)	38(46.3)	0.203	1.498(0.803-2.795)
GG	15(44.1)	19(55.9)	0.678	0.789(0.369-1.691)
GA	2(40.0)	3(60.0)	1.000	0.693(0.113-4.263)
TA	4(100)	0	0.054	0.474(0.402-0.560)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.12. (devam) Meme kanseri hastalarının metastatik nodül sayısına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Metastatik Nodül Sayısı			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
G2677T/A Allel frekansı				
T	74(47.4)	82(50.0)	0.577	1.316(0.636-2.720)
G	76(48.7)	79(48.2)	0.577	1.316(0.636-2.720)
A	6(3.8)	3(1.8)	0.319	2.194(0.529-9.099)
MPO (463 G>A)	78(48.8)	82(51.2)	0.595	
GG	46(50.0)	46(50.0)	0.713	1.125(0.601-2.107)
GA	30(49.2)	31(50.8)	0.932	1.028(0.543-1.947)
AA	2(28.6)	5(71.4)	0.444	0.405(0.076-2.153)
Allel frekansı				
G	122(78.2)	123(75.0)	0.444	2.468(0.464-13.110)
A	34(21.8)	41(25.0)	0.713	0.889(0.475-1.665)
MnSOD	78(48.8)	82(51.2)	0.744	
VV	12(57.1)	9(42.99)	0.554	1.475(0.584-3.723)
AV	34(47.9)	37(52.1)	0.845	0.940(0.504-1.754)
AA	32(47.1)	36(52.9)	0.713	0.889(0.475-1.665)
Allel frekansı				
V	58(37.2)	55(33.5)	0.713	1.125(0.601-2.107)
A	98(62.8)	109(66.5)	0.554	0.678(0.269-1.712)

Çizelge 4.13. Meme kanseri hastalarının östrojen reseptör durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Östrojen Reseptörü			
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
ABCB1 (C1236T)	120(74.5)	41(25.5)	0.828	
TT	26(70.3)	11(29.7)	0.643	0.754(0.334-1.706)
CT	69(75.8)	22(24.2)	0.806	1.168(0.573-2.383)
CC	25(75.8)	8(24.2)	1.000	1.086(0.446-2.641)
Allel frekansı				
T	121(50.4)	44(53.7)	1.000	0.921(0.379-2.241)
C	119(49.6)	38(46.3)	0.643	1.326(0.586-2.998)
ABCB1 (C3435T)	120(74.5)	41(25.5)	0.907	
TT	27(73.0)	10(27.0)	0.973	0.900(0.392-2.067)
CT	70(76.1)	22(23.9)	0.734	1.209(0.593-2.467)
CC	23(71.9)	9(28.1)	0.874	0.843(0.354-2.008)
Allel frekansı				
T	124(51.7)	42(51.2)	0.874	1.186(0.498-2.826)
C	116(48.3)	40(48.8)	0.973	1.111(0.484-2.552)
ABCB1 (G2677T/A)	120(74.5)	41(25.5)		
TT	23(63.9)	13(36.1)	0.148	0.511(0.230-1.136)
GT	63(76.8)	19(23.2)	0.617	1.280(0.629-2.605)
GG	29(85.3)	5(14.7)	0.162	2.295(0.824-6.392)
GA	3(60.0)	2(40.0)	0.602	0.500(0.081-3.103)
TA	2(50.0)	2(50.0)	0.268	0.331(0.045-2.425)
AA	0	0	0	

Çizelge 4.13. (devam) Meme kanseri hastalarının östrojen reseptör durumuna göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Östrojen Reseptörü			
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	p-değeri	OR;95%CI
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	111(46.3)	47(57.3)	0.305	0.566(0.228-1.405)
G	124(51.7)	31(37.8)	0.071	2.192(1.012-4.750)
A	5(2.1)	4(4.9)	0.234	0.402(0.103-1.576)
MPO				
(463 G>A)				
	120(74.5)	41(25.5)	0.168	
GG	71(76.3)	22(23.7)	0.665	1.251(0.613-2.555)
GA	42(68.9)	19(31.1)	0.269	0.623(0.304-1.280)
AA	7(100)	0	0.193	0.734(0.667-0.807)
Allel frekansı				
G	184(76.7)	63(76.8)	0.193	1.363(1.239-1.499)
A	56(23.3)	19(23.2)	0.665	0.799(0.391-1.631)
MnSOD				
	120(74.5)	41(25.5)	0.857	
VV	15(71.4)	6(28.6)	0.935	0.833(0.300-2.314)
AV	52(73.2)	19(26.8)	0.879	0.885(0.434-1.805)
AA	53(76.8)	16(23.2)	0.695	1.236(0.599-2.548)
Allel frekansı				
V	82(34.2)	31(37.8)	0.695	0.809(0.392-1.668)
A	158(65.8)	51(62.2)	0.935	1.200(0.432-3.332)

Çizelge 4.14. Meme kanseri hastalarının progesteron reseptör durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Progesteron Reseptörü			
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	p-değeri	OR;95%CI
ABCB1 (C1236T)	114(70.8)	47(29.2)	0.116	
TT	22(59.5)	15(40.5)	0.128	0.510(0.236-1.102)
CT	70(76.9)	21(23.1)	0.077	1.970(0.990-3.918)
CC	22(66.7)	11(33.3)	0.710	0.783(0.345-1.777)
Allel frekansı				
T	114(50.0)	51(54.3)	0.710	1.278(0.563-2.901)
C	114(50.0)	43(45.7)	0.128	1.960(0.908-4.233)
ABCB1 (C3435T)	114(70.8)	47(29.2)	0.684	
TT	24(64.9)	13(31.1)	0.484	0.697(0.319-1.524)
CT	67(72.8)	25(27.2)	0.635	1.254(0.633-2.485)
CC	23(71.9)	9(28.1)	1.000	1.067(0.452-2.518)
Allel frekansı				
T	115(50.4)	51(54.3)	1.000	0.937(0.397-2.211)
C	113(49.6)	43(45.7)	0.484	1.434(0.656-3.134)
ABCB1 (G2677T/A)	114(70.8)	47(29.2)		
TT	19(52.8)	17(47.2)	0.013	0.353(0.163-0.764)
GT	62(75.6)	20(24.4)	0.233	1.610(0.811-3.195)
GG	28(82.4)	6(17.6)	0.146	2.225(0.854-5.793)
GA	3(60.0)	2(40.0)	0.630	0.608(0.098-3.762)
TA	2(50.0)	2(50.0)	0.581	0.402(0.055-2.940)
AA	0	0	0	

Çizelge 4.14. (devam) Meme kanseri hastalarının progesteron reseptör durumuna göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Progesteron Reseptörü			
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)	p-değeri	OR;95%CI
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	102(44.7)	56(59.6)	0.243	0.549(0.231-1.305)
G	121(53.1)	34(36.2)	0.006	3.005(1.418-6.367)
A	5(2.2)	2(2.1)	0.450	0.493(0.126-1.924)
MPO				
(463 G>A)				
GG	114(70.8)	47(29.2)	0.206	
GG	66(71.0)	27(29.0)	1.000	1.019(0.512-2.025)
GA	41(67.2)	20(32.8)	0.545	0.758(0.379-1.517)
AA	7(100)	0	0.107	0.695(0.626-0.771)
Allel frekansı				
G	173(75.9)	74(78.7)	0.107	1.439(1.296-1.598)
A	55(24.1)	20(21.3)	1.000	0.982(0.494-1.952)
MnSOD				
VV	114(70.8)	47(29.2)	0.641	
VV	13(61.9)	8(38.1)	0.481	0.627(0.241-1.631)
AV	52(73.2)	19(26.8)	0.668	1.236(0.620-2.463)
AA	49(71.0)	20(29.0)	1.000	1.018(0.512-2.023)
Allel frekansı				
V	78(34.2)	35(37.2)	1.000	0.983(0.494-1.953)
A	150(65.8)	59(62.8)	0.481	1.594(0.613-4.142)

Çizelge 4.15. Meme kanseri hastalarının Her-2 durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Her-2		p-değeri	OR; 95%CI
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
ABCB1 (C1236T)	40(29.0)	98(71.0)	0.318	
TT	6(20.7)	23(79.3)	0.380	0.575(0.215-1.542)
CT	23(28.4)	58(71.6)	1.000	0.933(0.443-1.966)
CC	11(39.3)	17(60.7)	0.266	1.807(0.758-4.309)
Allel frekansı				
T	35(43.8)	104(53.1)	0.266	0.553(0.232-1.319)
C	45(56.2)	92(46.9)	0.380	1.738(0.649-4.656)
ABCB1 (C3435T)	40(29.0)	98(71.0)	0.393	
TT	9(27.3)	24(72.7)	0.977	0.895(0.374-2.144)
CT	26(32.9)	53(67.1)	0.324	1.577(0.736-3.377)
CC	5(19.2)	21(80.8)	0.329	0.524(0.183-1.503)
Allel frekansı				
T	44(55.0)	101(51.5)	0.329	1.909(0.665-5.477)
C	36(45.0)	95(48.5)	0.977	1.117(0.466-2.675)
ABCB1 (G2677T/A)	40(29.0)	98(71.0)		
TT	7(24.1)	22(75.9)	0.677	0.733(0.285-1.883)
GT	22(30.1)	51(69.9)	0.898	1.126(0.538-2.357)
GG	8(27.6)	21(72.4)	1.000	0.917(0.368-2.283)
GA	2(50.0)	2(50.0)	0.579	2.526(0.343-18.586)
TA	1(33.3)	2(66.7)	1.000	1.231(0.108-13.968)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.15. (devam) Meme kanseri hastalarının Her-2 durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Her-2		p-değeri	OR; 95%CI
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	37(46.2)	97(49.5)	1.000	0.920(0.391-2.163)
G	40(50.0)	95(48.5)	0.730	1.297(0.527-3.195)
A	3(3.8)	4(2.0)	0.413	1.905(0.407-8.928)
MPO (463 G>A)	40(29.0)	98(71.0)	0.268	
GG	23(29.1)	56(70.9)	1.000	1.015(0.482-2.135)
GA	17(32.1)	36(67.9)	0.661	1.273(0.602-2.693)
AA	0	6(100)	0.181	0.697(0.623-0.780)
Allel frekansı				
G	63(78.8)	148(75.5)	0.181	1.485(1.282-1.606)
A	17(21.3)	48(24.5)	1.000	0.986(0.468-2.073)
MnSOD	40(29.0)	98(71.0)	0.787	
VV	6(33.3)	12(66.7)	0.875	1.265(0.439-3.641)
AV	19(30.6)	43(69.4)	0.842	1.157(0.553-2.420)
AA	15(25.9)	43(74.1)	0.618	0.767(0.361-1.632)
Allel frekansı				
V	31(38.8)	67(34.2)	0.618	1.303(0.613-2.770)
A	49(61.3)	129(65.8)	0.875	0.791(0.275-2.276)

Çizelge 4.16. Meme kanseri hastalarının Ki-67 durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Ki-67		p-değeri	OR; 95%CI
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
ABCB1 (C1236T)	128(98.5)	2(1.5)	1.000	
TT	27(96.4)	1(3.6)	0.386	0.267(0.016-4.414)
CT	76(98.7)	1(1.3)	1.000	1.462(0.089-23.895)
CC	25(100)	0	1.000	0.981(0.955-1.007)
Allel frekansı				
T	130(50.8)	3(75.0)	1.000	1.019(993-1.047)
C	126(49.2)	1(25.0)	0.386	3.741(0.227-61.771)
ABCB1 (C3435T)	128(98.5)	2(1.5)	1.000	
TT	30(96.8)	1(3.2)	0.421	0.306(0.019-5.043)
CT	72(98.6)	1(1.4)	1.000	1.286(0.079-21.011)
CC	26(100)	0	1.000	0.981(0.955-1.008)
Allel frekansı				
T	132(51.6)	3(75.0)	1.000	1.020(0.993-1.047)
C	124(48.4)	1(25.09)	0.421	3.267(0.198-53.817)
ABCB1 (G2677T/A)	128(98.5)	2(1.5)		
TT	26(96.3)	1(3.7)	0.374	0.255(0.015-4.213)
GT	68(98.6)	1(1.4)	1.000	1.133(0.069-18.516)
GG	28(100)	0	1.000	0.980(0.954-1.008)
GA	3(100)	0	1.000	0.984(0.963-1.006)
TA	3(100)	0	1.000	0.984(0.963-1.006)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.16. (devam) Meme kanseri hastalarının Ki-67 durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Ki-67		p-değeri	OR; 95%CI
	Pozitif n(%)	Negatif n(%)		
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	123(48.0)	3(75.0)	1.000	1.021(0.992)
G	127(49.6)	1(25.0)	0.410	3.414(0.207-56.281)
A	6(2.3)	0	1.000	0.984(0.962-1.006)
MPO				
(463 G>A)				
GG	69(97.2)	2(2.8)	0.500	1.029(0.989-1.071)
GA	53(100)	0	0.513	0.974(0.939-1.010)
AA	6(100)	0	1.000	0.984(0.962-1.006)
Allel frekansı				
G	191(74.6)	4(100)	1.000	1.016(0.994-1.040)
A	65(25.4)	0	0.500	0.972(0.934-1.011)
MnSOD				
VV	18(100)	0	1.000	0.982(0.958-1.007)
AV	59(100)	0	0.500	0.972(0.934-1.011)
AA	51(96.2)	2(3.8)	0.164	1.039(0.985-1.096)
Allel frekansı				
V	95(37.1)	0	0.164	0.962(0.912-1.015)
A	161(62.9)	4(100)	1.000	1.018(0.993-1.044)

Çizelge 4.17. Meme kanseri hastalarına neoadjuvan kemoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Neoadjuvan Kemoterapi			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
ABCB1 (C1236T)	15(9.3)	146(90.7)	0.143	
TT	1(2.7)	36(97.3)	0.195	0.218(0.028-1.718)
CT	12(13.2)	79(86.8)	0.098	3.392(0.919-12.527)
CC	2(6.1)	31(93.9)	0.738	0.571(0.122-2.664)
Allel frekansı				
T	13(43.3)	151(51.7)	0.738	1.752(0.375-8.178)
C	16(53.3)	141(48.3)	0.195	4.582(0.582-36.070)
ABCB1 (C3435T)	15(9.3)	146(90.7)	0.266	
TT	1(2.7)	36(97.3)	0.195	0.218(0.028-1.718)
CT	11(12.0)	81(88.0)	0.291	2.207(0.671-7.254)
CC	3(9.4)	29(9.6)	1.000	1.009(0.267-3.809)
Allel frekansı				
T	13(43.3)	153(52.4)	1.000	0.991(0.263-3.745)
C	17(56.7)	139(47.6)	0.195	4.582(0.582-36.070)
ABCB1 (G2677T/A)	15(9.3)	146(90.7)		
TT	2(5.6)	34(94.4)	0.524	0.507(0.109-2.358)
GT	9(11.0)	73(89.0)	0.641	1.500(0.508-4.429)
GG	4(11.8)	30(88.2)	0.524	1.406(0.418-4.728)
GA	0	5(100)	1.000	0.904(0.859-0.951)
TA	0	4(100)	1.000	0.904(0.860-0.952)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.17. (devam) Meme kanseri hastalarına neoadjuvan kemoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Neoadjuvan Kemoterapi			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	13(43.3)	145(49.7)	0.760	0.867(0.260-2.896)
G	17(56.6)	138(47.3)	0.361	2.287(0.493-10.603)
A	0	9(3.1)	0.690	0.901(0.855-0.950)
MPO (463 G>A)				
GG	15(9.3)	146(90.7)	0.842	
GA	9(9.7)	84(90.3)	1.000	1.107(0.375-3.273)
GA	6(9.8)	55(90.2)	1.000	1.103(0.372-3.267)
AA	0	7(100)	1.000	0.903(0.857-0.951)
Allel frekansı				
G	24(80.0)	223(76.4)	1.000	1.108(1.052-1.167)
A	6(20.0)	69(23.6)	1.000	0.903(0.306-2.670)
MnSOD				
VV	15(9.3)	146(90.7)	0.571	
VV	1(4.8)	20(95.2)	0.695	0.450(0.56-3.612)
AV	6(8.5)	65(91.5)	0.950	0.831(0.281-2.455)
AA	8(11.6)	61(88.4)	0.557	1.593(0.548-4.626)
Allel frekansı				
V	8(26.7)	105(36.0)	0.557	0.628(0.216-1.824)
A	22(73.3)	187(64.0)	0.695	2.222(0.277-17.839)

Çizelge 4.18. Meme kanseri hastalarına kemoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Kemoterapi			p-değeri
	Almayanlar n(%)	Antrasiklin n(%)	Antrasiklin+ Taksan n(%)	
ABCB1 (C1236T)	18(11.2)	64(39.8)	79(49.1)	0.410
TT	7(18.9)	16(43.2)	14(37.8)	0.135
CT	8(8.8)	36(39.6)	47(51.6)	0.496
CC	3(9.1)	12(36.4)	18(54.5)	0.822
Allel frekansı				
T	22(61.1)	68(53.1)	75(47.5)	0.822
C	14(38.9)	60(46.9)	83(52.5)	0.135
ABCB1 (C3435T)	18(11.2)	64(39.8)	79(49.1)	0.538
TT	6(16.2)	11(29.7)	20(54.1)	0.280
CT	8(8.7)	41(44.6)	43(46.7)	0.268
CC	4(12.5)	12(37.5)	16(50.0)	0.962
Allel frekansı				
T	20(55.6)	63(49.2)	83(52.5)	0.962
C	16(44.4)	65(50.8)	75(47.5)	0.280
ABCB1 (G2677T/A)	18(11.2)	64(39.8)	79(49.1)	
TT	6(16.7)	16(44.4)	14(38.9)	0.296
GT	9(11.0)	32(39.0)	41(50.0)	0.970
GG	3(8.8)	12(35.3)	19(55.9)	0.679
GA	0	2(40.0)	3(60.0)	0.867
TA	0	2(50.0)	2(50.0)	1.000
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.18. (devam) Meme kanseri hastalarına kemoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Kemoterapi			p-değeri
	Almayanlar n(%)	Antrasiklin n(%)	Antrasiklin+ Taksan n(%)	
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	21(58.3)	66(51.6)	71(44.9)	0.531
G	15(41.7)	58(45.3)	82(51.9)	0.422
A	0	4(3.1)	5(3.2)	0.662
MPO				
(463 G>A)				
	18(11.2)	64(39.8)	79(49.1)	0.117
GG	10(10.8)	38(40.9)	45(48.4)	0.948
GA	8(13.1)	20(32.8)	33(54.1)	0.374
AA	0	6(85.7)	1(14.3)	0.058
Allel frekansı				
G	28(77.8)	96(75.0)	123(77.8)	0.058
A	8(22.2)	32(25.0)	35(35.2)	0.948
MnSOD				
	18(11.2)	64(39.8)	79(49.1)	0.343
VV	2(9.5)	6(28.6)	13(61.9)	0.423
AV	11(15.5)	26(36.6)	34(47.9)	0.298
AA	5(7.2)	32(46.4)	32(46.4)	0.223
Allel frekansı				
V	15(41.7)	38(29.7)	60(38.0)	0.223
A	21(58.3)	90(70.3)	98(62.0)	0.424

Çizelge 4.19. Meme kanseri hastalarına hormonoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları , p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Hormonoterapi			
	Almayanlar n(%)	Alanlar n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
ABCB1 (C1236T)	39(24.2)	122(75.8)	0.680	
TT	11(29.7)	26(70.3)	0.501	0.689(0.303-1.567)
CT	20(22.0)	71(78.0)	0.567	1.323(0.641-2.727)
CC	8(24.2)	25(75.8)	1.000	0.999(0.409-2.439)
Allel frekansı				
T	42(53.8)	123(50.4)	1.000	1.001(0.410-2.445)
C	36(46.2)	121(49.6)	0.501	1.451(0.638-3.297)
ABCB1 (C3435T)	39(24.2)	122(75.8)	0.722	
TT	10(27.0)	27(73.0)	0.814	0.824(0.357-1.902)
CT	20(21.7)	72(78.3)	0.507	1.368(0.663-2.822)
CC	9(28.1)	23(71.9)	0.730	0.774(0.324-.852)
Allel frekansı				
T	40(51.3)	126(51.6)	0.730	1.291(0.540-3.089)
C	38(48.7)	118(48.4)	0.814	1.213(0.526-2.800)
ABCB1 (G2677T/A)	39(24.2)	122(75.8)		
TT	13(36.1)	23(63.9)	0.095	0.465(0.208-1.040)
GT	17(20.7)	65(79.3)	0.385	1.476(0.714-3.050)
GG	5(14.7)	29(85.3)	0.218	2.120(0.759-5.923)
GA	2(40.0)	3(60.0)	0.595	0.466(0.075-2.898)
TA	2(50.0)	2(50.0)	0.247	0.308(0.042-2.265)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.19. (devam) Meme kanseri hastalarına hormonoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları , p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Hormonoterapi			
	Almayanlar n(%)	Alanlar n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
(G2677T/A)				
Allel frekansı				
T	45(57.7)	113(46.3)	0.403	0.615(0.247-1.531)
G	29(37.2)	126(51.6)	0.041	2.425(1.111-5.294)
A	4(5.1)	5(2.0)	0.222	0.374(0.095-1.469)
MPO				
(463 G>A)				
GG	39(24.2)	122(75.8)	0.173	
GG	21(22.6)	72(77.4)	0.702	1.234(0.597-2.550)
GA	18(29.5)	43(70.5)	0.302	0.635(0.306-1.319)
AA	0	7(100)	0.197	0.747(0.681-0.819)
Allel frekansı				
G	60(77.0)	187(76.6)	0.197	1.339(1.221-1.468)
A	18(23.09)	57(23.4)	0.702	0.810(0.392-1.674)
MnSOD				
VV	39(24.2)	122(75.8)	0.904	
VV	6(28.6)	15(71.4)	0.822	0.771(0.277-2.147)
AV	17(23.9)	54(76.1)	1.000	1.028(0.497-2.126)
AA	16(23.2)	53(76.8)	0.937	1.104(0.531-2.295)
Allel frekansı				
V	29(37.2)	84(34.4)	0.937	0.906(0.436-1.882)
A	49(62.8)	160(65.6)	0.822	1.297(0.466-3.611)

Çizelge 4.20. Meme kanseri hastalarına radyoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Radyoterapi			
	Almayanlar n(%)	Alanlar n(%)	p-değeri	OR;95%CI
ABCB1 (C1236T)	32(19.9)	129(80.1)	0.891	
TT	8(21.6)	29(78.4)	0.945	0.870(0.353-2.141)
CT	17(18.7)	74(81.3)	0.815	1.187(0.546-2.582)
CC	7(21.2)	26(78.8)	1.000	0.902(0.351-2.313)
Allel frekansı				
T	33(51.6)	132(51.2)	1.000	1.109(0.432-2.845)
C	31(48.4)	126(48.8)	0.945	1.149(0.467-2.829)
ABCB1 (C3435T)	32(19.9)	129(80.1)	1.000	
TT	7(18.9)	30(81.1)	1.000	1.082(0.426-2.749)
CT	19(20.7)	73(79.3)	0.932	0.892(0.406-1.959)
CC	6(18.8)	26(81.3)	1.000	1.094(0.408-2.933)
Allel frekansı				
T	33(51.6)	133(51.6)	1.000	0.914(0.341-2.452)
C	31(48.4)	125(48.4)	1.000	0.924(0.364-2.347)
ABCB1 (G2677T/A)	32(19.9)	129(80.1)		
TT	7(19.4)	29(80.6)	1.000	1.036(0.407-2.637)
GT	21(25.6)	61(74.4)	0.097	0.470(0.210-1.053)
GG	3(8.8)	31(91.2)	0.115	3.058(0.871-10.731)
GA	1(20.0)	4(80.0)	1.000	0.992(0.107-9.192)
TA	0	4(100)	0.585	0.796(0.736-0.862)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.20. (devam) Meme kanseri hastalarına radyoterapi uygulanmasına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Radyoterapi			
	Almayanlar n(%)	Alanlar n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	35(54.7)	123(47.7)	0.134	0.384(0.126-1.173)
G	28(43.8)	127(49.2)	0.837	0.815(0.322-2.058)
A	1(1.6)	4(1.6)	0.689	2.050(0.247-17.007)
MPO				
(463 G>A)				
GG	14(5.1)	79(84.9)	0.111	2.031(0.928-4.445)
GA	16(26.2)	45(73.8)	0.169	0.536(0.245-1.171)
AA	2(28.6)	5(71.4)	0.627	0.605(112-3.270)
Allel frekansı				
G	44(68.8)	203(78.7)	0.627	1.653(0.306-8.939)
A	20(31.3)	55(21.3)	0.111	0.492(0.225-1.077)
MnSOD				
VV	3(14.3)	18(85.7)	0.769	1.568(0.432-5.688)
AV	15(21.1)	56(78.9)	0.877	0.869(0.400-1.890)
AA	14(20.3)	55(79.7)	1.000	0.956(0.438-2.086)
Allel frekansı				
V	21(32.8)	92(35.7)	1.000	1.046(0.479-2.285)
A	43(67.2)	166(64.3)	0.769	0.638(0.176-2.315)

Çizelge 4.21. Meme kanseri hastalarının nüks durumuna göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Nüks			p-değeri
	Yok n(%)	Var n(%)	İkincil Kanser Geliştirenler n(%)	
ABCB1 (C1236T)	131(81.4)	22(13.7)	8(5.0)	0.636
TT	32(86.5)	5(13.5)	0	0.334
CT	72(79.1)	13(14.3)	6(6.6)	0.597
CC	27(81.8)	4(12.1)	2(6.1)	1.000
Allel frekansı				
T	136(51.9)	23(52.3)	6(37.5)	1.000
C	126(48.1)	21(47.7)	10(62.5)	0.338
ABCB1 (C3435T)	131(81.4)	22(13.7)	8(5.0)	0.907
TT	32(86.5)	4(10.8)	1(2.7)	0.694
CT	73(79.3)	14(15.2)	5(5.4)	0.764
CC	26(81.3)	4(12.5)	2(6.3)	1.000
Allel frekansı				
T	137(52.3)	22(50.0)	7(43.8)	1.000
C	125(47.7)	22(50.0)	9(56.3)	0.686
ABCB1 (G2677T/A)	131(81.4)	22(13.7)	8(5.0)	
TT	30(83.3)	6(16.7)	0	0.301
GT	67(81.7)	11(13.4)	4(4.9)	1.000
GG	27(79.4)	4(11.8)	3(8.8)	0.529
GA	5(100)	0	0	0.690
TA	2(50.0)	1(25.0)	1(25.0)	0.160
AA	0	0	0	

Çizelge 4.21. (devam) Meme kanseri hastalarının nüks durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip			Nüks		p-değeri
	Yok n(%)	Var n(%)	İkincil Geliştirenler n(%)	Kanser	
G2677T/A					
Allel frekansı					
T	129(49.2)	24(54.5)	5(31.3)		0.579
G	126(48.1)	19(43.2)	6(37.5)		0.542
A	7(2.7)	1(2.3)	1(6.3)		0.763
MPO					
(463 G>A)					
GG	75(80.6)	14(15.1)	4(4.3)		0.770
GA	50(82.0)	7(11.5)	4(6.6)		0.648
AA	6(85.7)	1(14.3)	0		1.000
Allel frekansı					
G	200(76.3)	35(79.5)	12(75.0)		1.000
A	62(23.7)	9(20.5)	4(25.0)		0.773
MnSOD					
VV	15(71.4)	5(23.8)	1(4.8)		0.297
AV	62(87.3)	7(9.9)	2(2.8)		0.253
AA	54(78.3)	10(14.5)	5(7.2)		0.509
Allel frekansı					
V	92(35.1)	17(38.6)	4(25.0)		0.508
A	170(64.9)	27(61.4)	12(75.0)		0.303

Çizelge 4.22. Meme kanseri hastalarının sağ kalım durumuna göre ABCB1(C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, χ^2 , p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Sağ kalım			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR;95%CI
ABCB1 (C1236T)	154(95.7)	7(4.3)	1.000	
TT	35(94.6)	2(5.4)	0.661	1.360(0.253-7.316)
CT	87(95.6)	4(4.4)	1.000	1.027(222-4.744)
CC	32(97.0)	1(3.0)	1.000	0.635(0.074-5.469)
Allel frekansı				
T	157(51.0)	8(57.1)	1.000	1.574(0.183-13.544)
C	151(49.0)	6(42.9)	0.661	0.735(0.137-3.955)
ABCB1 (C3435T)	154(95.7)	7(4.3)	0.660	
TT	35(94.6)	2(5.4)	0.661	1.360(0.253-7.316)
CT	89(96.7)	3(3.3)	0.463	0.548(0.119-2.531)
CC	30(93.8)	2(6.3)	0.627	1.653(0.306-8.939)
Allel frekansı				
T	159(51.6)	7(50.0)	0.627	0.605(0.112-3.270)
C	149(48.4)	7(50.0)	0.661	0.735(0.137-3.955)
ABCB1 (G2677T/A)	154(95.7)	7(4.3)		
TT	34(94.4)	2(5.6)	0.654	1.412(0.262-7.601)
GT	79(96.3)	3(3.7)	0.716	0.712(0.154-3.288)
GG	33(97.1)	1(2.9)	1.000	0.611(0.071-5.255)
GA	5(100)	0	1.000	0.955(0.923-0.988)
TA	3(75.0)	1(25.0)	0.164	8.389(0.757-93.005)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.22. (devam) Meme kanseri hastalarının sağ kalım durumuna göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, χ^2 , p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Sağ kalım			
	Var n(%)	Yok n(%)	p-değeri	OR;95%CI
Allel frekansı				
T	150(48.7)	8(57.1)	1.000	1.966(0.229-16.848)
G	150(48.7)	5(35.7)	0.367	0.422(0.090-1.971)
A	8(2.6)	1(7.1)	0.337	3.042(0.326-28.384)
MPO				
(463 G>A)	154(95.7)	7(4.3)	0.441	
GG	89(95.7)	4(4.3)	1.000	0.974(0.211-4.500)
GA	59(96.7)	2(3.3)	0.710	0.644(0.121-3.427)
AA	6(85.7)	1(14.3)	0.272	4.111(0.425-39.749)
Allel frekansı				
G	237(76.9)	10(71.4)	0.272	0.243(0.025-2.352)
A	71(23.1)	4(28.6)	1.000	1.027(0.222-4.746)
MnSOD				
VV	18(85.7)	3(14.3)	0.048	5.667(1.172-27.391)
AV	69(97.2)	2(2.8)	0.466	0.493(0.093-2.618)
AA	67(97.1)	2(2.9)	0.700	0.519(0.098-2.760)
Allel frekansı				
V	105(34.1)	8(57.1)	0.700	1.925(0.362-10.232)
A	203(65.9)	6(42.9)	0.048	0.176(0.037-0.853)

Çizelge 4.23. Meme kanseri hastalarının aile öyküsü durumlarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Aile Öyküsü Olanlar			
	Yok n(%)	Var n(%)	p-değeri	OR;95%CI
ABCB1 (C1236T)	106(65.8)	55(34.2)	0.667	
TT	22(59.5)	15(40.5)	0.462	1.432(0.672-3.051)
CT	62(68.1)	29(31.9)	0.595	0.792(0.411-1.524)
CC	22(66.7)	11(33.3)	1.000	0.955(0.424-2.147)
Allel frekansı				
T	106(50.0)	59(53.6)	1.000	1.048(0.466-2.356)
C	106(50.0)	51(46.4)	0.462	0.698(0.328-1.488)
ABCB1 (C3435T)	106(65.8)	55(34.2)	0.365	
TT	21(56.8)	16(43.2)	0.259	1.661(0.782-3.525)
CT	62(67.4)	30(32.6)	0.755	0.852(0.442-1.642)
CC	23(71.9)	9(28.1)	0.551	0.706(0.302-1.653)
Allel frekansı				
T	104(49.1)	62(56.4)	0.551	1.416(0.605-3.316)
C	108(50.9)	48(43.6)	0.259	0.602(0.284-1.278)
ABCB1 (G2677T/A)	106(65.8)	55(34.2)		
TT	24(66.7)	12(33.3)	1.000	0.953(0.435-2.091)
GT	52(63.4)	30(36.6)	0.509	1.246(0.648-2.395)
GG	23(67.6)	11(32.4)	0.963	0.902(0.403-2.020)
GA	4(80.0)	1(20.0)	0.662	0.472(0.051-4.331)
TA	3(75.0)	1(25.0)	1.000	0.636(0.065-6.260)
AA	0	0	0	0

Çizelge 4.23. (devam) Meme kanseri hastalarının aile öyküsü durumlarına göre ABCB1 (C1236T, C3435T, G2677T/A), MPO ve MnSOD genotip ve allel dağılımları, p, %95 güven aralığı içinde Odds Ratio değerleri

Genotip	Aile Öyküsü Olanlar			
	Yok n(%)	Var n(%)	p-değeri	OR; 95%CI
G2677T/A				
Allel frekansı				
T	103(48.6)	55((50.0)	0.750	1.225(0.5642-6.658)
G	102(48.1)	53(48.2)	0.950	1.104(0.516-2.361)
A	7(3.3)	2(1.8)	0.719	0.534(0.107-2.661)
MPO				
(463 G>A)				
GG	58(62.4)	35(37.6)	0.358	1.448(0.742-2.829)
GA	44(72.1)	17(27.9)	0.253	0.630(0.316-1.257)
AA	4(57.1)	3(42.9)	0.691	1.471(0.317-6.820)
Allel frekansı				
G	160(75.5)	87(79.1)	0.691	0.680(0.147-3.151)
A	52(24.5)	23(20.9)	0.358	0.690(0.354-1.349)
MnSOD				
VV	16(76.2)	5(23.8)	0.409	0.563(0.194-1.627)
AV	49(69.0)	22(31.0)	0.557	0.776(0.400-1.502)
AA	41(59.4)	28(40.6)	0.187	1.644(0.852-3.173)
Allel frekansı				
V	81(38.2)	32(29.1)	0.187	0.608(0.315-1.174)
A	131(61.8)	78(70.9)	0.409	1.778(0.615-5.142)

5. TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen neoplazi türü olup multi faktöriyel bir hastalıktır. Bu nedenle tedavi seçiminin genetik ve çevresel etkenler gibi birçok etkenle birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Buradaki en önemli olay kişiye özgü ilaç tedavisinin belirlenmesidir. Bu amaçla geliştirilen farmakogenetik çalışmalar kişiler arasındaki genetik farklılıklar üzerine kurulmuştur. Diğer kanser tedavilerinde olduğu gibi meme kanseri tedavisinde de en uygun ilaç ve ilaç dozunun seçimi kanserin tipi, moleküler sınıflandırılması ve tümör çeşidiyle direk olarak bağlantılıdır. Kişilerin genetik yapısı yaygın olarak kullanılan ilaçlara karşı direnç geliştirilmesine neden olabilir. Bu nedenle kişiye özgü tek nükleotid polimorfizm profillerinin tespiti ile kişinin genetik yapısına uygun tedavi ve doz seçimiyle gereksiz toksisiteye maruziyet ve yan etkiler önenebilir (Wiechec ve Hansen 2009).

MPO, ABCB1 ve MnSOD polimorfizmlerinin meme kanseri hastalarında kullanılan antrasiklin tedavisi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bu çalışmada ABCB1 (C1236T) rs1128503 polimorfizm ile hastaların Çizelge 4.1'de verilen demografik verileri arasında aksiller diseksiyon ($p=0.022$) ve metastatik nodül sayısı (CT genotipinin $p=0.034$) dışında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu. Ayrıca çalışmamızda ABCB1 1236C>T polimorfizminin kanser hastalarının kemoterapiye yanıt vermesi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Nüks görülen ve tekrar ikincil bir kanser geliştiren hastalarda CT genotipinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer genotiplerle kıyaslandığında daha fazla olduğu görüldü. Hastalarımızın antrasiklin tedavisinden sonraki sağ kalım oranlarına bakıldığında yaşamını yitiren kişilerde TT genotipinin diğer genotiplere oranla daha fazla olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Ayrıca çalışmamızda metastatik nodül sayısı bakımından CT genotipi taşıyan hastaların diğer genotiplere oranla 2.8 kat risk faktörü olduğunun bulunmuş olması çalışmamızda hem nüks görülenlerde hem de ikincil bir kanser geliştirenlerde CT genotip dağılımının fazla olması arasında bir bağlantı olabileceğini göstermektedir. Elde ettiğimiz bu veriler birbirini destekler niteliktedir. CC genotip taşıyıcılarında P-gp ekspresyonu fazla olduğu için hücre dışına antrasiklin daha fazla dışarı atılacak ve hücre içi ilaç konsantrasyonu düşük olacaktır. TT genotip taşıyıcılarında ise antrasiklin daha az

uzaklaştırıldığından hücre daha yüksek konsantrasyonda antrasikline maruz kalacaktır. Hasta sayımız elde ettiğimiz CT genotip frekansının yüksek olması ancak istatistiksel olarak anlamlı olmaması durumunu netleştirmek için yeterli değildir. Bunun yanı sıra bu SNP'nin tek başına davranmadığı bize özgü C1236T, C3435T ve G2677T/A polimorfizmlerinin haplotip analizlerin yapılması ile çok daha net sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

Tedavi ve ABCB1 1236C>T polimorfizmi ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında birbirinden farklı sonuçların olduğu görüldü. Araştırmamıza benzer bir şekilde Zhou ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada ABCB1 1236C>T polimorfizminin kanser hastalarının kemoterapiye yanıt vermesi arasında bir ilişki olduğu CT ve TT genotipine sahip hastaların CC genotipine sahip olan hastalara göre kemoterapiye daha iyi yanıt verdikleri bulunmuştur. Ayrıca tümör tipleri ile meme kanseri arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ABCB1 1236C>T polimorfizminin T allelinin kemoterapiye iyi cevap verilmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Zhou ve diğ. 2015). Buna göre bizim sonuçlarımızın ABCB1 1236C>T polimorfizmi bakımından Zhou ve diğerleriyle uyumlu olmadığı görüldü.

Yine yapılan benzer bir çalışmada adjuvan kemoterapi alan Asyalı meme kanseri hastalarında ABCB1 1236C>T polimorfizmi ile doksorubisin farmakokinetik parametrelerinin anlamlı bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. 1236T taşıyan meme kanseri hastaları C taşıyanlara göre doksorubisin plazma konsantrasyonunun yüksek olduğu görülmüştür (Lal ve diğ. 2008).

Bu polimorfizmin toplumlar arasında nasıl bir dağılım gösterdiğine bakıldığında 1236C>T polimorfizmin allelik sıklığı; Asya 0.312-0.333, Avrupa 0.523-0.614 ve Afrika 0.750-1 şeklinde dağılım gösterdiği görüldü (Ierı 2012).

Çalışmamızdaki diğer bir SNP olan rs1045642 polimorfizmi incelendiğinde ABCB1 (C3435T) geni rs1045642 polimorfizm ile hastaların Çizelge 4.1'de verilen demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü.

rs1045642 polimorfizmi ve tedaviye yanıtta anlamlı bir ilişki olmamasıyla birlikte Çizelge 4.18'de verildiği gibi antrasiklin ile tedavi edilen hastaların genotip dağılımı %37.5 CC, % CT 44.6 ve % TT 29.7 iken antrasiklin+taksan ile tedavi edilenlerin genotip dağılımı % CC 50.0, % CT 46.7 ve % TT 54.1 şeklinde olduğu belirlendi. Bununla birlikte hastalarda görülen nüks oranlarına bakıldığında (Çizelge 4.21) nüks etmeyen hastaların

%81.3 CC, % 79.3 CT ve % 86.5' inin TT genotipi taşıdığı, nüks eden hastaların ise %12.5 CC, %15.2 CT ve %10.8 TT genotipine sahip olduğu bulundu. Bu verilere dayanarak istatistiksel bir anlamlılık görülmesi de TT genotipine sahip hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini söylemek mümkün olabilir. Bu sonuç TT genotipine sahip olan kişilerdeki P-gp ekspresyonunun düşük olduğu dolayısıyla hastaların daha yüksek konsantrasyonda ilaca maruz kalabileceğini doğrulamaktadır.

Yukarıda verildiği gibi antrasiklin ve antrasiklin+taksan ile tedavi edilen hastaların genotip dağılımının belirlenmesinden sonra antrasiklin ile tedavi edilen meme kanseri hastalarının sahip oldukları C3435T genotiplerinin tedaviye yanıt üzerinde nasıl bir etki gösterdiğine bakıldı. Buna göre nüksün görülmediği hastalarda TT genotipi daha yüksekken nüks edenlerde CT genotipinin ve ikincil bir kanser geliştirenlerde ise CC genotiplerinin daha yüksek frekansta dağılım gösterdiği fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Hayatta kalanlarda CT genotip yüzdesinin yaşamını yitirenlerde ise CC genotip yüzdesinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu durumun Taheri ve diğerlerinin bildirdiği CT ve CC genotipine sahip meme kanseri hastalarında MDR1 ekspresyon seviyesinin yüksek TT genotipine sahip hastalarda daha düşük olduğu bilgisiyle (Taheri ve diğ. 2010) elde ettiğimiz sonuçların uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda CC genotipinin hem ikincil bir kanser geliştirenlerde hem de hayatını kaybedenlerde yüksek olması CC genotip taşıyıcılarında P-gp'nin daha fazla eksprese olmasına bağlı olarak verilen antrasiklin tedavisine daha fazla direnç gösterdiği bundan dolayı tedaviye yanıt alınamamasından kaynaklanabileceği tahmin edilmektedir. Yapılan çalışmalarda homozigot C alleli taşıyan kişilerin homozigot T alleli taşıyanlara göre bağırsakta daha fazla P-gp eksprese ettiği (Brinkmann ve diğ. 2001) meme kanserli kadınlarda C allel oranının yüksek olduğu ve bu allel taşıyıcılarının toksik maddelere maruz kalması durumunda kansere yakalanma riskinin arttığının gösterilmesinin (Zubor ve diğ. 2007) sonuçlarımızla uyumlu olduğu belirlendi.

Hastalara verilen antrasiklin sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde hastada tekrar meme kanser gelişimi, ikincil bir kanser oluşumu veya sağ kalım oranının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu parametreler açısından bakıldığında yukarıda bahsettiğimiz gibi hem ikincil bir kanser geliştirenlerde hem de Çizelge 4.22' de sağ kalım oranlarının verildiği analizde CC genotip yüzdesinin, CT ve TT genotipinden daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği görülmüştür. Literatürle uyumlu olarak CC genotipinde P-gp ekspresyonu yüksek olduğunda ilacın hücre içi

konsantrasyonu düşük olacağı ve hücrenin ilaca maruziyetinin az olmasıyla birlikte tedavi yanıtının azalacağı düşünülmüştür.

Hastaların yukarıdaki parametrelerin yanı sıra sahip oldukları tümör tipi ve derecesi, östrojen, progesteron ve c-erb reseptörler durumları ilaç etkinliği ve tedaviye verdikleri yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda bu klinik verilerle C3435T polimorfizmi arasında bir ilişkiye rastlanmadı. Sonucumuzla uyumlu olarak Rodrigues ve diğerleri tarafından stage II ve III olan 41 Brezilyalı meme kanseri kadında farklı genotipler ile klinik ve patolojik veriler arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyonun olmadığı bulunmuştur. Nükleer ve histolojik derece, östrojenler, progesteron ve c-erb B2 reseptörleri gibi parametrelerin C3435T polimorfizmi ile ilişkisine bakılmış ve aralarında herhangi bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (Rodrigues ve diğ. 2008). Aynı şekilde yapılan başka bir çalışmada meme kanseri hastalarının MDR1 fenotipi ve klinikopatolojik parametreleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Turgut ve diğ. 2007).

Meme kanseri tedavisinde yaygın olarak antrasiklin kullanılmasının yanı sıra paklitaksel de kullanılmaktadır. Paklitaksel ile tedavi edilen metastatik meme kanserli hastalarda paklitaksel monoterapisinin klinik sonuçlarıyla ABCB1 2677G>T/A ve 3435C>T gen polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Metastatik meme kanseri olan hastalar 3 haftalık 175 mg/m² paklitaksel ile tedavi edilmiş ve hastalardan alınan periferal kan örneklerinden ABCB1 2677G>T/A ve 3435C>T polimorfizmlerinin genotiplemesi yapılmıştır. Genotiplerin tümör yanıtı, sağ kalım, toksisite ve kemoterapi direncinin ile olan bağlantısı incelenmiştir. ABCB1 3435CT genotipinin CC genotipinden önemli oranda daha düşük hastalık oranı gösterdiği bulunmuştur (P= 0.025). Aynı zamanda ABCB1 3435CT, Cox regresyon analizinde daha kısa genel sağ kalım (OS) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (p=0.026) (Chang ve diğ. 2008).

İerı tarafından toplumlar arası 3435C>T polimorfizm sıklığının Asya'da 0.375-0.523, Avrupa'da 0.468-0.625 ve Afrika'da 0-0.208 şeklinde olduğu bildirilmiştir (İerı 2012).

Literatürde 3435C>T polimorfizminin meme kanseri hastaları ile kontroller arasındaki ilişki açısından farklı sonuçlar olduğu görüldü. Turgut ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada meme kanseri hastaları (57) ve sağlıklı kontrol (50) arasında MDR1 gen C3435T polimorfizmi bakımından fark olduğu bulunmuştur ($\chi^2=8.66$, $df=2$, $p=0.013$). Hastalarda T allel frekansının kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0.01$)

fakat meme kanseri hastalarının MDR1 fenotipi ve klinikopatolojik parametreleri arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Turgut ve diğ. 2007).

Taheri ve diğerlerinin yaptığı çalışmada İranlı meme kanseri hastalarında MDR1 geni C3435T polimorfizmi ile gen ekspresyonunu arasındaki ilişki incelenmiştir. 54 meme kanseri hasta ve 50 sağlıklı kişide PCR-RFLP yöntemiyle C3435T polimorfizmi belirlenmiş ve real-time quantitative PCR ile MDR1 gen ekspresyon seviyesi ölçülmüştür. C3435T polimorfizmi sıklığı bakımından hasta ve sağlıklı kontroller arasında fark bulunmamıştır. Ancak hastaların C3435T polimorfizmi ve MDR1 ekspresyon seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. C3435T polimorfizmi MDR1 gen ekspresyon düzeyini değiştirerek ilaç direncinin uyarılmasında rol oynadığı rapor edilmiştir. Sağlıklı kontrolün aksine meme kanseri hastalarında MDR1 ekspresyon seviyesinin CT ve CC genotiplerine nazaran TT genotipine sahip olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur ($p=0.001$). Bu durum TT genotipinin düşük MDR1 ekspresyon seviyesi ile ilişkili olduğu ve hastaların ilaca karşı CT ve CC genotiplerinden daha iyi cevap vermesini açıklayabilir (Taheri ve diğ. 2010).

Lu ve diğerleri ABCB1 polimorfizmi ile meme kanseri riski arasındaki bağlantıyı belirlemek için PubMed, Embase, and Web of Science veri tabanlarını tarayarak sekiz çalışmanın toplamından oluşan 3.829 vaka ve 6.193 kontrol içeren metaanaliz çalışmasında ABCB1 C3435T polimorfizminin meme kanseri riskini arttırmadığı bulunmuştur (allel karşıt model; T ve C, OR = 1.15; 95% CI = 0.89–1.48); ko-dominant model (CT vs. CC, OR = 1.12 [0.86–1.46] ve TT ve CC, OR = 1.30 [0.79–2.15]); dominant model (OR = 0.80 [0.63–1.02]; ve resesif model (OR = 0.83 [0.57–1.22]) (Lu ve diğ. 2010).

Etnik kökene göre duyarlılık analizinde Asyalılarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak Kafkas (Beyazlarda) kadınlarında ABCB1 C3435T polimorfizminin T alleli ve TT genotipinin her ikisi de risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (T ve C, OR; 95% CI=1.26 (1.04–1.52) ve TT ile CC, OR=1.48 (1.04–2.11)). Buna göre, baskın model istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermiştir (OR=0.71, % 95 CI: 0.52- 0.96) ancak allel kontrast model veya ko-dominant model anlamlılık vermemiştir (Lu ve diğ. 2010).

ABCB1 (G2677T/A) rs2032582 polimorfizm ile meme kanseri hastalarının menopoz durumu (TT genotipinin $p=0.013$), aksiller diseksiyon durumu (TT genotipinin $p=0.002$ ve G allelinin de $p=0.005$), tümör çapı (TT genotipi $p=0.014$, G alleli $p=0.031$),

tümör derecesi (A allelinin $p=0.025$), progesteron reseptör (TT genotipinin $p=0.013$), hormon terapi durumu (G allelinin $p=0.041$) şeklinde istatistiksel olarak anlamlı iken Çizelge 4.1'de verilen diğer demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu.

Hastaların tedaviye cevap verip vermemeleri başka bir deyişle iyileşmesi ve sağ kalım süresi hastalığın nüks etmesi, ikincil bir kanser gelişimi veya sağ kalım oranının belirlenmesi ile ölçülebilir. Bizim çalışmamızda ABCB1 2677G>T/A polimorfizmi için hastalarda görülen nüks oranları (Çizelge 4.21) nüks etmeyen hastaların %79.4 GG, % 81.7 GT ve % 83.3'ünün TT genotipi taşıdığı nüks eden hastaların ise %11.8 GG, %13.4 GT ve %16.7'si TT genotip dağılımı şeklinde olduğu ve diğer genotiplere göre hayatı kaybedenlerin yüzdesinin TT genotipinde daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu verilerden yola çıkarak ABCB1 2677G>T/A polimorfizmi ile antrasiklin tedavisi arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık görülmemesine rağmen nüks görülen hastalarda TT genotip yüzdesinin GG ve GT genotiplerinden daha fazla olduğu bulundu. Yine aynı şekilde diğer genotiplere göre hayatını kaybeden kişilerde TT genotipinin daha yüksek frekansta olduğu belirlendi. Sekonder kanser geliştirenlerde ise GG genotip yüzdesinin anlamlılık vermemekle birlikte daha fazla olduğu tespit edildi. Bu sonucumuz GG genotipinde antrasiklin ile tedavi edilen hastalarda ilacın hücreden daha fazla uzaklaştırıldığı bu nedenle hücre içi ilaç konsantrasyonunun azaldığı ve antrasikline karşı bir direnç gelişme olasılığı ile sonuçlandığı düşünülmektedir.

Metastatik meme kanseri olan hastalar ile yapılan araştırmada hastalar 3 haftalık 175 mg/m^2 paklitaksel ile tedavi edilmiş ve hastalardan alınan periferik kan örneklerinde ABCB1 2677G>T/A ve 3435C>T genotipleri tümör yanıtı, sağ kalım, toksisite ve kemoterapi direnci ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre 2677GG genotipin paklitaksel ve antrasiklin kemoterapi direnci ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($P=0.04$) (Chang ve diğ. 2008).

Çalışmamızda ABCB1 genindeki 3 SNP'yi ayrı ayrı değerlendirdik. Ancak bu SNP'lerin tek tek hareket etmeyip birlikte davrabileceği unutulmamalıdır. Yukarıda 2677G>T/A polimorfizminde elde ettiğimiz nüks ve sağ kalım frekanslarının netleştirilmesi için hastaların C1236T, G2677T/A ve C3435T polimorfizmleri için hangi genotiplere sahip olduğu belirlenmesi ile hangi durumlarda kişilerde ilaç direncinin geliştiği de tespit edilmelidir. 3 SNP'nin birlikte değerlendirildiği adjuvan kemoterapi alan Asyalı meme kanseri hastalarında yapmış oldukları çalışmada 1236CC, 2677GG ve

3435CC genotipi taşıyan hastalarda 1236TT, 2677TT ve 3435TT genotipi taşıyanlara göre doksorubisin daha fazla uzaklaştırıldığı bu nedenle bu hastaların daha az doksorubisin seviyesine maruz kaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmayla ABCB1 genindeki polimorfizmin doksorubisinin değişen farmakokinetiğini düzenlenmesi açısından işlevsel olarak önemli olacağı gösterilmiştir (Lal ve diğ. 2008).

Benzer bir çalışmada kansere yatkınlık ve kemoterapiye yanıtta ABCB1 genindeki genetik varyantların kişiler arasındaki farklılıklara katkıda bulunmasından yola çıkarak UW ve diğerleri, ABCB1 genindeki genetik varyasyonları ve meme kanserinin hem risk hem de klinik sonuçlar arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. 1173 Çinli meme kanseri hastası ve 1244 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerden oluşan vaka-kontrol çalışmasında C3435T, C1236T ve G2677T/A SNP'leri RFLP yöntemiyle tespit edilmiştir. Buna göre G2677T/A TT genotipleri veya T allelinin meme kanseri gelişme riskini 1.827 kez arttırdığı bulunmuştur. Ancak neoadjuvan antrasiklin bazlı tedaviye yanıtta herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Buna ek olarak ABCB1 C1236T varyantları ve meme kanseri gelişme riski ya da antrasiklin bazlı tedavi prognozu gelişme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ayrıca ABCB1 C3435T, G2677T/A varyantları ve 3435T-1236T-2677T haplotipleri meme kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur [OR (% 95 CI) 1,281 (1,021-1,285), 1,326 (1,182-1,487 olmak üzere) ile 1.707 (1,498-1,945)]. C3435T varyantı ve 3435T-1236T-2677T haplotiplerin her ikisinin de antrasiklin bazlı neoadjuvan kemoterapi sonrası terapötik cevabın da önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir [OR (95 % CI): 2.695 (1.172–6.211) ve 8.064 (1.085–58.823)] (UW ve diğ. 2012).

G2677T/A polimorfizmi açısından elde ettiğimiz sonuçların antrasiklin tedavisine yanıtta anlamlı bir ilişki görülmesi de yukarıda bahsedilen UW ve diğerleri ve Lal ve diğerlerinin araştırmasıyla korele olduğu görüldü. Çalışmamızda GG genotipi için popülasyonumuza ait verilerin netleştirilmesi durumunda antrasiklin tedavisi için de epotilon ve kapesitabin gibi kemoterapiye direnç gösteren hastalar ABCB1 mekanizmasından kaçan yeni ajanlarla tedavi edilebileceği ABCB1 2677 GG genotipine sahip hastalarda tedaviden sağlanan faydanın arttırabilmesinde ABCB1 hedefli antisens oligonükleotitler, ABCB1 genine karşı ribozimler veya ABCB1 modülatörü geliştirmek için kullanılabileceği önerilmektedir (Hait ve Yang 2005).

İleri tarafından yapılan çalışmada 2677G>T 893Ala>Ser polimorfizm sıklığı Asya 0.522-0.616, Avrupa 0.339-0.469 ve Afrika 0-0.077 şeklinde ve 2677G>A 893Ala>Thr

polimorfizm sıklığı Asya 0.152, 0.042 ve Afrika 0.021 şeklinde olduğu bildirilmiştir (Ieri 2012).

Çalışmamızda diğer bir polimorfizm olan tedavi etkinliği, ilaç etkileşimleri ve antikanser ilaç metabolizması üzerinde etkili aday genler arasında yer alan MPO (463G>A) rs2333227 polimorfizmi de incelendi. MPO (463G>A) rs2333227 polimorfizm ile meme kanseri hastalarının tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki görülürken (AA genotipi p=0.037, G alleli ise p=0.039) Çizelge 4.1' de verilen diğer klinik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu. Meme kanseri hastalarının kemoterapi sonrası takiplerinde her hastanın farklı şekilde yanıt verdiği görülmektedir. Bazı hastalarda iyileşme olurken bazı hastalarda nüks ettiği veya ikincil bir kanser gelişimi olmaktadır. İlaça farklı şekilde yanıt verilmesinde kişinin genetik profili, sahip olduğu tümörün histolojik tipi ve derecesi son derece önemlidir.

Çalışmamızda bu farklılıktan yola çıkarak ilaca yanıt ve tümör derecesi arasında herhangi bir korelasyonun olup olmadığı araştırıldı. Buna göre MPO (463G>A) rs2333227 polimorfizm ile meme kanseri hastalarının tümör derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. GG ve GA genotiplerinde yüksek dereceli ve daha büyük çapta tümörlerin görüldüğü buna rağmen hayatta kalan hastaların daha yüksek G allel frekansına sahip olduğu belirlendi. Bu da GG ve GA taşıyıcılarında ve maling dokularda MPO'nun daha yüksek oranda sentezlendiği ve daha fazla ROS üretimine neden olarak DNA hasarını indükleyen veya hücre çoğalmasını düzenleyen genleri değiştirerek DNA'da çift zincir kırıkları ve mutasyonlara neden olarak karsinogenezisi indüklediğini göstermektedir. Normal dokularla karşılaştırıldığında maling dokularda oksidatif stres belirteçleri ve MPO'nun yüksek seviyede bulunması MPO kaynaklı oksidanların karsinogeneziste rolü olduğunu düşündürmektedir (Veen ve diğ. 2009).

Hastalarımızın rs2333227 polimorfizm ile sadece tümör derecesiyle anlamlı ilişki gösterdiği belirlendi. Ancak ilaca verilen yanıtta en az tümör derecesi kadar hastalardaki nüks durumu da önemlidir. Bu nedenle nüks durumu ile elde edilen veriler kıyaslandı. MPO (463G>A) polimorfizmi bakımından nüksün görülmediği hasta genotipleri % 80.6 GG, % 82.0 GA ve %85.7 AA şeklinde, nüksün görüldüğü hasta genotipleri ise %15.1 GG, %11.5 GA ve %14.3 AA şeklinde olduğu bulundu. Allel frekans dağılımlarına bakıldığında nüks eden hastalarda G allelinin nüks görülmeyen hastalarda ise A allelinin daha yüksek olduğu belirlendi (Çizelge 4.21).

Çalışmamızda tümör derecesi ve nüks açısından rs2333227 polimorfizm ile olan ilişkisi yalnızca genotip düzeyinde araştırıldı. Bunun yanısıra G ve A allele sahip kişilerde MPO ekspresyon seviyesi belirlenerek allellerin ilaca yanıtındaki rolü daha iyi anlaşılabilir. Yapılan bir çalışmada MPO G alleli taşıyıcılarında insan monosit-makrofajlarında MPO'nun mRNA ve protein düzeyleri yüksekken, *in vitroda* MPO A allel taşıyıcılarında mRNA ekspresyonu ve transkripsiyonel aktivasyonun 463 G allel taşıyıcılarından daha düşük olduğu gösterilmiştir (Piedrafita ve diğ. 1996, Qin 2013).

-463A allel taşıyan bireylerde MPO'nun transkripsiyonel aktivitesinin azalmasıyla korunma gücü artabilir ve daha sonraki kanserojen öncüllerinin metabolik aktivasyonu azaltılmış olur. MPO promotor bölgesinde tek bir baz değişimiyle (-463G>A) oluşan -463A alleli transkripsiyon aktivitesinin azalmasına neden olduğu ve bununda bazı kanser türlerine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Arslan ve diğ. 2010). Çizelge 4.5 'te verildiği gibi meme kanseri olan hastalardaki MPO (463G>A) genotip dağılımına baktığımızda GG genotipinin diğer genotiplere oranla daha yaygın olduğu AA genotipinin ise nadir olduğu bulundu. Elde ettiğimiz bu istatistik sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Meme kanseri tedavisinde ilaç seçimi hayati önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda antrasiklin ve antrasiklin+taksan tedavisi gören hastalar dahil edildi ve bu tedavi ile MPO (463G>A) polimorfizmi arasındaki anlamlı bir ilişki olamadığı bulundu. Bizim tedaviden farklı olarak Ambrosone ve diğerleri MPO genotipleri ve erken-faz meme kanserinde kemoterapinin artırılmış etkisi üzerine yaptıkları çalışmada adjuvan kemoterapi almamış meme kanseri tedavisi gören kadınlarda hastalıksız sağ kalım (DFS) ile MPO genotipleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Hastalar standart prognostik özelliklerine göre risk gruplarına ayrılmıştır. Düşük risk grubu (n=753 genotip) sadece takip edilmiş yüksek risk grubu (n=401 genotip) rastgele olarak siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasil (CMF) veya siklofosfamid, doksorubisin ve fluorourasil (CAF), tamoksifen alanlar veya almayanlar şeklinde belirlenmiş. MPO G allel taşıyan, CAF veya CMF ile tedavi gören kadınlarda meme kanserinde nüks riskinin iki kat azaldığı görülmüş. Aynı zamanda Ambrosone ve diğerleri AG ve GG genotiplerinin transkripsiyon aktivitesinin AA genotipinden yüksek olduğunu ve MPO genotipi ile kemoterapi çeşidi arasında anlamlı bir etkileşim olmadığı bildirilmiştir (Ambrosone ve diğ. 2009).

Literatürde MPO genotipinin meme kanseri ile kontrol grubunda nasıl bir dağılım gösterdiği ve iki popülasyon arasında bir fark olup olmadığının belirlenebilmesi için

yapılan taramada 1269 meme kanseri ve 1761 kontrolden oluşan çalışmada MPO genotipi ve meme kanser riski arasında bir bağlantı bulunamamış olduğu görüldü (He ve diğ. 2009).

MnSOD rs4880 polimorfizm ile meme kanseri hastalarının menopoz durumu ($p=0.024$) ve hastalarından hayatını kaybedenler (VV genotipinin $p=0.048$) arasında anlamlı bir ilişki görülürken Çizelge 4.1'de verilen diğer klinik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu.

Çalışmamızda MnSOD polimorfizmi için menopoz ile ilişkisinde premenopoz olan hastalarda VV genotip ve A allel frekans yüzdesi postmenopoz hastalarda ise AV genotip frekans yüzdesinin daha yüksek istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.008$) ve 2.5 kat koruyucu olduğu belirlendi.

Nüks eden ve ikincil bir kanser gelişimi görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiş olsa da her iki grupta AA genotip yüzdesinin daha yüksek dağılım gösterdiği görüldü. Elde ettiğimiz bu veriler doğrultusunda Ala varyantının daha aktif MnSOD enzimi üretmesi sonucu MnSOD ekspresyonunun artmasına ile kemoterapi kaynaklı ROS'a karşı kanser hücrelerinin direnç gösterdiği ve tedaviye yanıt vermemesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Menopoz durumu ile elde ettiğimiz sonuçlarda menopoz öncesi hastalarda VV genotip yüzdesinin daha yüksek olduğu belirlendi. Cai ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ise Ala/Ala genotipinin özellikle menopoz öncesi kadınlarda meme kanseri riskini Val/Val genotipine oranla arttırdığı bildirilmiştir (OR=1.3, % 95 CI=0,7-2,3) (Cai ve diğ. 2004). Benzer şekilde homozigot A alleleline sahip (AA) premenopozal kadınların bir veya iki valin alleli taşıyanlara göre (AV veya VV) karşılaştırıldığında meme kanser riskinde 4 kat artış olduğu bulunmuştur (OR=4.3, % 95 CI= 1.7-10.8) (Ambrosone 1999). Bizim nüks eden ve ikincil bir kanser gelişimi görülen meme kanseri hastalarında AA genotip yüzdesinin daha yüksek frekansta dağılım göstermesi meme kanseri için risk faktörü olabileceği aynı zamanda Cai ve Ambrosone'nun birbirinden bağımsız olarak yapmış oldukları çalışmayla uyumlu olduğu görüldü.

Menopoz öncesi meme kanseri görülen hastalar ile menopoz sonrası meme kanseri görülen hastalar arasında hastalığın prognozu ile verilen ilaca yanıtta ciddi farklılıklar vardır. Bu nedenle hastanın menopoz durumu ve rs4880 polimorfizmi arasındaki ilişkinin belirlenmesi ile tedavide kullanılacak olan ilaç seçiminde yol gösterebileceği ve doğru ilacın kullanımıyla sağ kalım oranının artmasına katkı sağlayabileceği anlaşıldı.

MnSOD rs4880 polimorfizmi ile meme kanseri hastalarının antrasiklin tedavisinden sonraki sağ kalım oranlarına bakıldığında VV genotipinin 5.6 kat risk faktörü olduğu belirlendi. Atasal amino asit olan alanin amino asitinin valin amino asitine dönüşmesiyle MnSOD'un mitokodriyal hedefleme bölgesinin yapısal özelliğini değiştirerek oksidatif strese karşı savunmadaki gücünün azalmasına neden olur. Bu durum hücre içi oksidatif stresin artmasıyla birlikte hastaya uygulanan antrasiklin kaynaklı oksidatif stresle çok daha yüksek seviyeye ulaşmasına ve hücrenin savunma gücünün azalmasıyla sonuçlanabilir. Böylece hem MnSOD kaynaklı hem de ilacın oluşturduğu oksidatif stresle başa çıkamayan sağlıklı hücrelerin de ölümüne neden olabilir ve hasta genetik profiline uygun olmayan ilaç kullanımına bağlı olarak aşırı dozda oksidatif strese maruziyet sonucu yaşamını yitirebilir.

Oksidatif stres oluşumuna neden olan ROS'un ayrıca sinyal transdüksiyon yolları ile ilişkin hücre çoğalmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (Zhao ve diğ. 2001). Bu nedenle MnSOD geninin Ala varyantının yüksek frekansta olması hücrelerin yüksek ROS konsantrasyonuna maruz kalmasına ve meme kanserine yakalanma riskinin yükselmesine yol açabilir. Aynı şekilde MnSOD polimorfizminin mitokondride MnSOD proteinin normal lokalizasyonunu etkilediği ve bu nedenle MnSOD'un enzimatik aktivitesinin azalmasıyla ROS'u uzaklaştırma yeteneğinin azaldığı ve tümör oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (Sutton ve diğ. 2003).

MnSOD Ala/Val varyantı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda popülasyona özgü AA genotip frekans dağılımı sırasıyla meme kanseri ve kontrol bakımından; Tamimi ve arkadaşları karışık popülasyonunda %25.3 ve %24.6 (Tamimi 2004), Ambrosone ve arkadaşları karışık popülasyonunda %33.8 ve % 21.3 (Ambrosone ve diğ. 1999), Egan ve arkadaşları karışık popülasyonunda %25. ve %26 (Egan 2003), Cai ve arkadaşları Çin popülasyonunda %2.5 ve % 1.9 (Cai ve diğ. 2004), Bergman ve diğerleri Kafkas popülasyonunda %10 ve %25, Eras-Erdoğan Kafkas popülasyonunda %12 ve %11.8 (Eras-Erdoğan ve diğ. 2009) olduğu gösterilmiştir.

Yayınlan 14 vaka- kontrol çalışmasından 8,102 meme kanseri ile 9,740 kontrolden oluşan Liu ve diğerleri tarafından yapılan meta analiz çalışmasında MnSOD polimorfizmi ve meme kanserine yakalanma riski arasında ilişki saptanmamıştır (Val/Ala vs. Val/Val: OR, 1.04; 95% CI, 0.93–1.17; Ala/Ala vs. Val/Val: OR, 1.12; 95% CI, 0.95–1.33) (Liu ve diğ. 2012). Yine aynı çalışmada MnSOD Ala alleline sahip kadınlarda sigara kullanan, vücut kitle indeksi yüksek olan veya oral kontraseptif kullanan kadınlarda istatistiksel

olarak anlamlı bir risk artışının olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık meme kanseri riski ile alkol tüketimi ve etnisite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (Liu ve diğ.2012).

Bergman ve diğerlerinin genç kadınlardaki meme kanseri riski ile MnSOD polimorfizmini araştırdıkları çalışmada MnSOD'si Val/Val ve MnSOD'si bireylerin Val/Ala genotipleri meme kanseri riskini arttığı ortaya koyulmuştur (OR, 2.7; 95% CI, 2.2-5.5, p=0.01, OR, 3.0; 95% CI, 1.4-6.5, p=0.002) (Bergman ve diğ. 2005).

MnSOD gen polimorfizmi ve meme kanseri riski arasında bir ilişki olmamasına dair yapılan diğer bir açıklamada mitokondriyal enzimlerin hücrelerde ROS aktivitesinin normal seviyelerini korumak için MnSOD'si aktivitesini telafi edebilmesinde kaynaklanabileceği rapor edilmiştir (Liu ve diğ.2012).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antrasiklin tedavisi alan meme kanseri hastalarında tedavi etkinliği, ilaç etkileşimleri ve antikanser ilaç metabolizması üzerinde rol oynayan MPO, ABCB1 (C1236T, C3435T ve G2677T/A) ve MnSOD genlerindeki sırasıyla rs2333227, rs1128503, rs1045642, rs2032582 ve rs4880 polimorfizmleri ve meme kanserinde kullanılan antrasiklin tedavisine yanıt arasındaki ilişkiyi PCR-RFLP metoduyla genotipleme yapıldı. Genotipler ile tedavi arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi. Meme kanserli hastalarda kullanılan antrasiklin tedavisinde, hastaların sahip oldukları genotipe göre tedaviye nasıl cevap verdikleri araştırıldı.

Antrasiklin tedavisi gören ve takibe alınan meme kanseri hastalarının %13.7'sinde nüks, %5'inde ise ikincil bir kanser geliştiği ve % 4.3'ünde kansere bağlı ölüm olduğu tespit edildi. Nüks ile MPO, ABCB1 (C1236T, C3435T) ve MnSOD için p değerleri: 0.924, 0.636, 0.907, 0.358'dir. Hayatını kaybedenler ile MPO, ABCB1 (C1236T, C3435T) ve MnSOD için p değerleri: 0.441, 1.000, 0.660, 0.074'dür. Hayatını kaybedenler ile MnSOD VV genotipi arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0.048).

Antrasiklin tedavisi ile MPO ve ABCB1 polimorfizmlerin meme kanseri tedavisinde ile ilişkili olmadığı ancak MnSOD (VV) ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda meme kanseri hastalarının bazı klinik bulguları ile MPO, ABCB1 ve MnSOD polimorfizmlerinin anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur.

Çalışmamızda yeterli sayıda hasta ile çalışılmamış olması ve hastaların antrasiklin tedavisi boyunca ilaca bağlı göstermiş oldukları toksisitelerin kayıt altına alınmaması çalışmamızın sınırlılıklarıdır. Kişilerin sahip oldukları genetik profil ile antrasikline verdikleri cevap arasındaki ilişkiye bakılırken göstermiş oldukları toksisite ve ilaca bağlı yan etkile ile değerlendirmek çok daha net ve doğru bir bilgi verecektir.

İleriki çalışmalarda hasta sayısı artırılarak ve daha uzun takip sonucu daha net bilgilere ulaşılabilir. Haplotip analiziyle genlerin birlikte davranış etkileri belirlenebilir ve popülasyonumuza özgü antrasiklin tedavisine yanıtta SNP haritası oluşturulabilir. Böylece ülkemizde uygulanan tedavinin kişilerin genetik profiline göre seçilmesi uygun ilacın belirlenmesi, ilacın olası etkilerinin tespiti ve tedaviye yanıt alınmasında katkı sağlayacaktır. Kişisel genetik profili belirlenip kemoterapiye direnç geliştiren hastanın belirlenmesi ve ilaca bağlı oluşan toksisitenin çok iyi tespit edilip kayıt altına alınarak

analiz edilmesi hastanın gereksiz toksisiteye maruz kalmasını engelleyerek en uygun tedavi seçimini sağlayacaktır. Böylece hastanın tedavide zaman kaybetmesi önlenerek iyileşme ve sağ kalımı arttırabilir.



KAYNAKLAR

- ABCB1 ATP binding cassette subfamily B member 1 [*Homo sapiens* (human)], Erişim: 06 Mayıs 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5243>.
- Aleskandarany MA, Sonbul SN, Mukherjee A ve diğ. Molecular Mechanisms Underlying Lymphovascular Invasion in Invasive Breast Cancer. *Pathobiology*. 2015; 82(3-4):113-23.
- Alican F. Genel Cerrahi (I. Baskı), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2007.
- Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF ve diğ. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol*. 2005; 34(2):405-12.
- Ambrosone CB, Barlow WE, Reynolds W ve diğ. Myeloperoxidase genotypes and enhanced efficacy of chemotherapy for early-stage breast cancer in SWOG-8897. *J Clin Oncol*. 2009; 27(30):4973-9.
- Ambrosone CB, Freudenheim JL, Thompson PA ve diğ. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Res* . 1999; 59(3):602-6.
- American Cancer Society. Breast Cancer Prevention and Early Detection. Erişim: 3 şubat 2016, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>, 9/10/2014.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014. Erişim: 7 Mart 2016, <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf>.
- Arslan S, Pinarbasi H, Silig Y. Myeloperoxidase G-463A polymorphism and risk of lung and prostate cancer in a Turkish population. *Mol Med Rep*. 2011; 4(1):87-92.
- Ashariati A. Polymorphism C3435T of the MDR-1 gene predict response to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer with Her2/neu expression. *Acta Med Indones*. 2008; 40(4):187-91.
- Baranwal S, Alahari SK. Molecular mechanisms controlling E-cadherin expression in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 384(1):6-11.
- Bayraktar N. Meme Kanserinde Cerrahi Tedavi ve Bakım. *Turkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics*. 2015; 1(1):7-12.
- BC Cancer Agency Cancer Drug Manual© Page 4 of 9 Epirubicin Developed: Erişim: 1 Ocak 2015 [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database site/Drug%20Index/Epirubicin_monograph_1](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database/site/Drug%20Index/Epirubicin_monograph_1) Jan 2015.pdf.
- Bergman M, Ahnström M, Palmebäck Wegman P ve diğ. Polymorphism in the manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene and risk of breast cancer in young women. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005; 131(7):439-44.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ ve diğ. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 356: 227-336.
- Boyle P ve Boffetta P. Short communication Alcohol consumption and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*. 2009; 11(Suppl3):S3.
- Breastcancer.org. Erişim: 8 şubat 2016, http://www.breastcancer.org/risk/factors/race_ethnicity.
- Brinkmann U, Roots I ve Eichelbaum M. Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today*. 2001; 6(16):835-839.
- Burstein HJ, Temin S, Anderson H ve diğ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014; 32(21):2255-69.

Cai Q, Shu XO, Wen W ve diğ. Genetic polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene, antioxidant intake, and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res.* 2004; 6(6):R647-55.

Chajes V ve Romieu I . Nutrition and breast cancer . *Maturitas the european menopause J.* 2013; 77(1):7-11.

Chang H, Rha SY, Jeung HC ve diğ. Association of the ABCB1 gene polymorphisms 2677G>T/A and 3435C>T with clinical outcomes of paclitaxel monotherapy in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2009; 20(2):272-7.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 2001; 358(9291):1389-99.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13(11):1141-51

Cremoux P. Hormone therapy and breast cancer. *Bull Cancer.* 2011; 98(11):1311-9.

Cutuli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol.* 2014; 112(1):1-8.

Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015; 17:37.

Durmaz T, Özdemir Ö, Bozkurt E. Antrasiklin Kardiyotoksitesisi. *Türk Girişimsel Kard. Der.* 2009; 13:25-34.

Ebner F, Schremmer-Danninger E, Rehbock J. The role of TP53 and p21 gene polymorphisms in breast cancer biology in a well specified and characterized German cohort. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010; 136: 1369-75.

Egan KM, Thompson PA, Titus-Ernstoff L ve diğ. MnSOD polymorphism and breast cancer in a population-based case-control study. *Cancer Lett.* 2003; 199 (1):27-33.

Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen Polimorfizm ve Kansere Yatkınlık. *Türkiye Marmara Medical Journal.* 2008; 21(3):282-295.

Eliyatkin N, Yalcın E, Zengel B ve diğ. Meme Karsinomunda Moleküler Sınıflama: Gelenekselden Yeni Döneme Yolculuk. *J Breast Health.* 2015; 11:59-66.

Eliyatkin N, Zengel B ve Aktaş S. Meme Kanserinde HER-2/NEU (C-ERB-B2) Durumunun Önemi: Hangi Yöntemle Değerlendirmek Daha Uygun?. *J Breast Health.* 2013; 9:175-81.

Eras-Erdogan N, Akbas E, Senli H ve diğ. Relationship between polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene and breast cancer. *Mutat Res.* 2009; 680(1-2):7-11.

Ergül E ve Sazcı A. Molecular Genetics of Breast Cancer. *Turk J Med Sci.* 2001(31); 1-14.

Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J ve diğ. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105(8):515-25.

Genecards. Erişim: 5 Mayıs 2016. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MPO>.

GeneCards. Erişim: 9 Mayıs.2016. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SOD2>.

GeneCards. Human gene database. Erişim: 6 Mayıs 2016 .<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCB1>.

Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 International Agency for Research on Cancer. Erişim:01 Şubat 2016, [http:// globocan. iarc. fr/ Pages/ fact_sheets_cancer. aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).

Graham JD ve Clarke CL. Progesterone receptors – animal models and cell signaling in breast cancer Expression and transcriptional activity of progesterone receptor A and progesterone receptor B in mammalian cells (Review). *Breast Cancer Res.* 2002; 4:187-190.

Güllüoğlu BM. Meme hastalıklarına yaklaşım: meme kanseri için risk değerlendirmesi ve tarama stratejileri. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2008; 12(1):9-17.

Hait WN ve Yang JM. Clinical management of recurrent breast cancer: development of multidrug resistance (MDR) and strategies to circumvent it. *Semin Oncol.* 2005; 32(6 Suppl 7):S16-21.

Haydaroğlu A. Meme Kanserinde Epidemiyoloji, Sınıflama ve Evreleme. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics* 2015; 1(2):1-6.

He C, Tamimi RM, Hankinson SE ve diğ. A prospective study of genetic polymorphism in MPO, antioxidant status, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 113(3):585-94.

Heger Z, Rodrigo MA, Krizkova S ve diğ. Zitka O, Beklova M, Kizek R, Adam V. Identification of estrogen receptor proteins in breast cancer cells using matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (Review). *Oncol Lett.* 2014; 7(5):1341-1344.

Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O ve diğ. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(7):3473-8.

Ieiri I. Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2). *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27(1):85-105.

Ilgın Ruhi H. Meme Kanserinde Farmakogenetik. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2010; 30:S16-S21.

İlvan Ş. Meme Karsinomu Patolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No: 54. İstanbul, 2006; s. 65 - 71.

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60(5):277.

Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC ve diğ. Cnattingius S, Dickman PW, Lambe M. Family history and risk of pregnancy-associated breast cancer (PABC). *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(1):209-17.

Karakuş E. Östrojen-bağımlı Meme Kanseri ve Sodyum-bağımlı Organik Anyon Taşıyıcı. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.* 2010; 5 (3): 155–166.

Kim E. Ganong' un Tıbbi Fizyolojisi: 2011. Çev. Hakkı Gökbel, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2011.

Koçak S, Çelik L, Özbaş S ve diğ. Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2011; 7(2):47-67.

Koujan SE, Gargarib BP ve Khalili M. Matrix Metalloproteinases and Breast Cancer. *Thrita.* 2015; 4(1): e21959.

Kumle M, Weiderpass E, Braaten T ve diğ. Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(11):1375-81.

Kushi LH, Doyle C, McCullough M ve diğ. American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(1):30-67.

Lal S, Wong ZW, Sandanaraj E ve diğ. Influence of ABCB1 and ABCG2 polymorphisms on doxorubicin disposition in Asian breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2008; 99(4):816-23.

Liu G, Sun G, Wang Y ve diğ. Association between manganese superoxide dismutase gene polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis of 17,842 subjects. *Mol Med Rep.* 2012; 6(4):797-804.

Lu PH, Wei MX, Yang J ve diğ. Association between two polymorphisms of ABCB1 and breast cancer risk in the current studies: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 125(2):537-43.

Mangone FR, Miracca EC, Feilotter HE ve diğ. ATM gene mutations in sporadic breast cancer patients from Brazil. *Springerplus.* 2015; 4:23.

Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C, Doihara H, Hortobagyi GN, Ueno NT. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136(2):331-45.

Miao L ve St Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47(4):344-56.

NCBI. Erişim: 11 Mayıs 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1128503.

NCBI. Erişim: 5 Mayıs 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/P05164.1>.

NCBI. Erişim: 9 Mayıs 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>.

NCBI. Erişim: 9 Mayıs 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2032582.

NCBI. Erişim: 6 Mayıs 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2333227.

NCBI. Erişim: 6 Mayıs 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1128503.

NCBI. Erişim: 8 Mayıs 2016. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1045642.

Oberley LW. Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD overexpression. *Biomed Pharmacother.* 2005; 59(4):143-8.

Öksüz DÇ. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler Derleme. *Turkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics.* 2015; 1(2).

Öksüzöğlü ÖB. Meme Kanserinde Adjuvan Kemoterapi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics.* 2012; 5(2):47-54.

Öncü Yumuk PF. Metastatik Meme Kanserinde Kemoterapi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics.* 2012; 5(2):76-9.

Öztürk M. Meme Kanserinin Genetiği Ve Risk Faktörleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Dizisi No:54, İstanbul, 2006.

Pabalan N, Jarjanazi H, Sung L ve diğ. Menopausal status modifies breast cancer risk associated with the myeloperoxidase (MPO) G463A polymorphism in Caucasian women: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7(3):e32389.

Pala EE, Bayol Ü, Cumurcu S ve diğ. Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri. *Türk Patoloji Derg.* 2012; 28:238-244.

Pala Kara Z, Öztürk N, Öztürk D ve diğ. ABC Taşıyıcı Proteinleri: Sirkadiyan Ritimler ve Cinsiyete Bağlı Farklılıklar. *MÜSBED.* 2013; 3(1):1-13.

Piedrafita FJ, Molander RB, Vansant G ve diğ. An Alu element in the myeloperoxidase promoter contains a composite SP1-thyroid hormone-retinoic acid response element. *J Biol Chem.* 1996; 14; 271(24): 14412-14420.

Pijpe A, Andrieu N, Easton DF ve diğ. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ.* 2012; 345:e5660.

Pizot C, Boniol M, Mullie P ve diğ. Koechlin A, Boniol M, Boyle P, Autier P. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2016; 52:138-54.

Qin X, Deng Y, Zeng ZY ve diğ. Myeloperoxidase polymorphism, menopausal status, and breast cancer risk: an update meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 21;8(8):e72583.

Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F ve diğ. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(4):207.

Robbins. Temel Patoloji. Çev. Sıtkı Tuzlalı, Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2014.

Rodrigues FF, Santos RE, Melo MB ve diğ. Correlation of polymorphism C3435T of the MDR-1 gene and the response of primary chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *Genet Mol Res.* 2008; 7(1):177-83.

Sayek İ. Temel Cerrahi (4. Baskı). Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2013.

Seibold P, Hein R, Schmezer P ve diğ. Hall P, Liu J, Dahmen N, Flesch-Janys D, Popanda O, Chang-Claude J. Polymorphisms in oxidative stress-related genes and postmenopausal breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2011; 129(6):1467-76.

Silva OE, Zurrada S, Veroneş U. Risk Factors- Breast Cancer- A Pratical Guide 3rd ed. Elsevier Saunders Philadelphia <https://books.google.com.tr/> 2005; p.26-50.

SNPedia.Erişim: 9 Mayıs 2016. <http://www.snpedia.com/index.php/Rs2032582>.

Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C ve diğ. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics.* 2003; 13(3):145-57.

Suzuki S, Kojima M, Tokudome S ve diğ. Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. *J Epidemiol.* 2013; 23(2):139-45.

Taheri M, Mahjoubi F ve Omranipour R. Effect of MDR1 polymorphism on multidrug resistance expression in breast cancer patients. *Genet Mol Res.* 2010; 9(1):34-40.

Taherian A, Li X, Liu Y ve diğ. Differences in integrin expression and signaling within human breast cancer cells. *BMC Cancer.* 2011; 11:293.

Tamimi RM, Hankinson SE, Spiegelman D ve diğ. Manganese superoxide dismutase polymorphism, plasma antioxidants, cigarette smoking, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(6) : 989-996.

Tanabe M, Ieiri I, Nagata N ve diğ. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 297(3):1137-43.

Tang L, Han X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomed Pharmacother.* 2013; 67(2):179-82.

Tengström M, Mannermaa A, Kosma VM ve diğ. MnSOD rs4880 and XPD rs13181 polymorphisms predict the survival of breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Acta Oncol.* 2014; 53(6):769-75.

Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme kanseri . Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul, 2003.

Torre LA, Bray F, Siegel RL ve diğ. Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2):87-108.

Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Gudlaugsdottir S ve diğ. BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res.* 2003; 5(5):R121-8.

Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R ve diğ. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res.* 2007; 38(5):539-44.

Utkan G. Meme Kanserinde Neoadjuvan Kemoterapi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special 66 Topics.* 2012; 5(2):66-9.

Van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2009; 11(11):2899-937.

Weiss M, Liu Y, Boffetta P ve diğ. Abstract P5-13-01: Association between breastfeeding and breast cancer risk by receptor status: A meta-analysis, Thirty-Seventh Annual CTSC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, 9-13, 2014.

Wiehac E ve Hansen LL. The effect of genetic variability on drug response in conventional breast cancer treatment. *Eur J Pharmacol.* 2009; 625(1-3):122-30.

William S. Klug Michael R. Cummings, Charlotte A. Genetik Kavramlar. Çev. Cihan Öner, Palma Yayıncılık, Ankara, 2009.

Worsham MJ, Raju U, Lu M ve diğ. Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(18 Pt 1):5474-9.

Wu H, Kang H, Liu Y ve diğ. Roles of ABCB1 gene polymorphisms and haplotype in susceptibility to breast carcinoma risk and clinical outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012; 138(9):1449-62.

Xu J, Chen Y ve Olopade OI. MYC and Breast Cancer. *Genes Cancer.* 2010; 1(6):629-40.

Yavuz M. ve Dolgu E. Meme Kanserinde Risk Faktörleri ve Korunma. *Turkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics* 2015; 1(1).

Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM ve diğ. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* 2010; 11(2):174-83.

Yıldız F. Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapi. *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics.* 2008; 1(1):47-59.

Zhang HY, Liang F, Jia ZL ve diğ. PTEN mutation, methylation and expression in breast cancer patients. *Oncol Lett.* 2013; 6(1):161-168.

Zhao Y, Xue Y, Oberley TD ve diğ. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor formation by modulation of activator protein-1 signaling in a multistage skin carcinogenesis model. *Cancer Res.* 2001; 61(16):6082-8.

Zhong Z, Yeow WS, Zou C ve diğ. Cyclin D1/cyclin-dependent kinase 4 interacts with filamin A and affects the migration and invasion potential of breast cancer cells. *Cancer Res.* 2010; 70(5):2105-14.

Zhou Z, Chen Q, Zuo D ve diğ. ABCB1(rs1128503) polymorphism and response to chemotherapy in patients with malignant tumors-evidences from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(1):265-72.

Zubor P, Lasabova Z, Hatok J ve diğ. Stanclova A, Danko J. A polymorphism C3435T of the MDR-1 gene associated with smoking or high body mass index increases the risk of sporadic breast cancer in women. *Oncol Rep.* 2007; 18(1):211-7.

ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

- Adı Soyadı : Nihal ÜREN
- Doğum yeri ve tarihi : 06.05.1984
- Uyruğu : T.C
- Medeni Durumu : Bekar
- Çalıştığı kurum : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
- İletişim Adresi ve telefonu : 02623038472

2. Eğitimi

- 2003 – 2007 **İnönü Üniversitesi**
Fen – Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Lisans Eğitimi
- 2008 - 2011 **İnönü Üniversitesi**
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans

Yabancı Dil (ÜDS) : 70.00

3. Unvanları : Araştırma Görevlisi

4. Bilimsel Etkinlikler

Uluslararası yayınlar:

1- Uzunoğlu H, Korak T, Ergül E, **Uren N**, Utkan NZ, Sazcı A .Relationship Between Breast Cancer And NBS1 (NIBRIN) Gene Polymorphisms In Women With Sporadic Breast Cancer In Turkish Population. *Biomedical Reports* (4). 2016; 369-373.

2- **Uren N**, Yuksel S, Onal Y. Genotoxic effects of sulfur dioxide in human lymphocytes. *Toxicol Ind Health*. 2014, 30(4):311-5.

Ulusal yayınlar:

1- **Üren N**, Korak T , Altınok D, Ergül E , Şimşek T, Güllüoğlu B, Cantürk NZ³, Utkan NZ, Sazcı A. Tp53 (rs1042522) Polymorphism in Breast Cancer. *Journal of Health Science of Kocaeli University*. 2016; 2(1): 28-31.

2- Erbay B, Yılmaz Tu, Eraldemir C, **Üren N**, Tiryaki Ç, Ergül E, Utkan Z Meme Kanserinin Adiponektin Gen Polimorfizmi İle İlişkisinin Araştırılması. *J Breast Health*. 2016; 12: 67-71.

Uluslar arası bildiriler:

1-Baykan O, Akgul M, **Uren N**, Gerin F, Tınay I, Ergul E, Sazci A , Turker L., Haklar G., “Contribution of Fokl polymorphism to disease development and risk prediction values in bladder cancer cases” Cancer/Tumor Markers , CHICAGO, IL.USA , 2014

Ulusal Bildiriler:

1- Eraldemir FC, Kum T, **Üren N** , Şahin D, Erbay B, Kır H “Meme Kanseri ve Tip 2 Diyabetli Meme Kanseri Hastalarında Serum Total Oksidan, Total Antioksidan Düzeyleri ve Paraoksanaz, Arilesteraz Enzim Aktiviteleri” Uluslararası Katılımlı XVI. Klinik Biyokimya Kongresi, Kuşadası, 2016,

2-Güneş A, Güler S, **Uren N**, Yavuz Ö, Yirmibeşoğlu O, Yılmaz T, Ergül E, Çubukçu A, Utkan N. Z, “Diferansiye Tiroid Kanseri ve Nodüler Guatrli Hastalarda Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizminin Değerlendirilmesi” VII.Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi, Antalya, 2015

3-Erbay B, Eraldemir F.C, **Uren N**, Kum T, Özsoy ÖD, Utkan NZ, İrem Yavaş İ, Ergül E, “Meme Kanserinin Adiponektin Gen Polimorfizmi İle İlişkisi” XV. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi, Liberty Hotels Lykia Fethiye-Muğla, 2015

4- Altınok D, **Uren N**, Demircioğlu S, Yıldız F, Ergul E, Yeğen ŞC “Kolon kanserde p53 Codon 72 Polimorfizminin Tümör Evresi ve Adjuvan Kemoterapi Sonrası Nükslerdeki Rolünün Araştırılması”, İstanbul, 2014

Katıldığı uluslar arası kongreler:

“Cell Symposium: Transcriptional Regulation in Development” 13-16 Temmuz 2014, Chicago/USA

Katıldığı ulusal kongreler:

“Beta Cells in Health and Disease” 21-22 Mayıs 2014, Kocaeli

Araştırmacı olarak görev aldığı projeler:

1-“Kolon kanserli hastalarda kemoterapötik ajanları metabolize eden genlerin yeni nesil dizileme yöntemi ile taranması”

2-“Spor yeteneği ve yoğun spor yaşamı olan kişilerdeki ACE Gen polimorfizminin kontrol grubu ile karşılaştırılması”

3-“Kolon kanserlerinde Methilentehtahidrofolat Redüktaz 677CT polimorfizminin Rolü”

Ödüller : 2007 İnönü Üniversitesi Biyoloji Bölüm 2. liği (Başarı Belgesi ve Plaket)



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Birimi Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
TELEFON	0262 303 71 64
FAKS	0262 303 74 63
E-POSTA	etikkurul@kocaeli.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MPO, ABCB1 ve MnSOD Gen Polimorfizmlerinin Meme Kanseri Hastalarda Kullanılan Anthracycline Tedavisine Etkisinin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU	KOU KAİK 2015/70			
	EUDRACT NUMARASI				
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Emel Ergül			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Arş. Gör. Nihal Üren			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyoloji			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA (DOKTORA TEZİ)			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	09/03/2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09/03/2015		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	KOU Bilimsel Araştırmalar Fonu
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	ILAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 3/27	Proje No: KOU KAEK 2015/70	Tarih : 10/03/2015
	Doç. Dr. Emel Ergül sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen Klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420), Hasta Hakları Yönetmeliği Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (8 Mayıs 2014/ 28994), Helsinki Bildirgesi (2008), İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu (Nisan 2013),ICH/GCP-Guideline for Good Clinical Practice (10 Haziran 1996)İnsan Denekleri İçeren Biyomedikal Araştırmaların Uluslar arası Rehber Kuralları (CIOMS, 2002), Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (10 Mart 2011/6212), Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi (4 Nisan 1997), Ek Madde - 10 (6 Nisan 2011, 6225)) Resmi Gazetede 13.04.2013 tarih ve 28617 sayı ile yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (25 Haziran 2014/29041)
----------------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: PROF. DR. NERMİN ERSOY
ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Nermin ERSOY Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	KOÜ Tıp Fak. Tıp Tarihi ve Etik AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>N. Ersoy</i>
Prof. Dr. Dilek URAL Başkan Yrd.	Kardiyoloji	KOÜ Tıp Fak. Kardiyoloji AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>K. Ural</i>
Prof. Dr. B. Faruk ERDEN Üye	Farmakoloji	KOÜ Tıp Fak. Farmakoloji AD	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>B. Faruk Erden</i>
Prof. Dr. Gülcan TÜRKER Üye	Pediyatri	KOÜ Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hst.AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>G. Türker</i>
Prof. Dr. Yavuz GÜRKAN Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KOÜ TF Anesteziyoloji ve Reanimasyon	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Y. Gürkan</i>
Prof. Dr. Hale M. KIR Üye	Biokimya	KOÜ Tıp Fak. Biokimya AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Hale M. Kir</i>
Doç. Dr. Ayşe KARSON Raportör	Fizyoloji	KOÜ Tıp Fak. Fizyoloji AD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Ayşe Karson</i>
Uzm. Dr. Murat GÜVEN Üye	Genel Cerrahi	Kocaeli Derince Eğt. ve Arş. Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>M. Güven</i>
Uzm. Dr. Berna A. ŞERİFİ Üye	Halk Sağlığı	İzmit 1 Nolu AÇSAP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>B. Şerifi</i>
Ersayın IŞIK Üye	Avukat	Kocaeli Barosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>E. Işık</i>
Yasemin ÜLSOY Üye	Hasta Hakları Temsilcisi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Y. Ülsöy</i>
Yrd. Doç. Dr. Önjen TAK	Danışman Dış Hekimi	KOU . Dış Hekimliği Fak.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>O. Tak</i>

* :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

2

TEZ DENETLEME LİSTESİ

Tez, aşağıdaki denetimler yapılarak tamamlanmıştır.

- Kapak ve iç kapak sayfalarında BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA şeklinde elde edilen unvanlar yazıldı (Kapak sayfasına danışman adı yazılmamalıdır).
- Kapak sayfasına mezun olunan PROGRAMIN (Anabilim dalının değil) adı yazıldı.
- Tez kapağı sırt kısmına kılavuzda belirtilen çizimde (yazının yönüne dikkat!) ad, program, yıl yazıldı.
- Onay sayfası uygun çizimde hazırlandı (kazanılan unvanlar BİLİM UZMANLIĞI ya da DOKTORA olmalıdır) imzalatıldı (Enstitü Müdürü'nün imzası da gereklidir, imzaların aynı renk kalemle atılmasına dikkat edilmelidir).
- Dizinler kılavuzda belirtildiği gibi sıralandı.
- Ön sayfalara i, ii, iii şeklinde Roma rakamları konuldu.
- Sayfa numaraları kılavuzda belirtildiği şekilde konuldu.
- Sayfa düzeni kılavuzda belirtildiği şekilde yapıldı.
- Ana metin yazı boyutu 12 olacak biçimde basıldı.
- Dipnot yazı boyutu 10 olacak şekilde basıldı.
- Ana metin satır aralığı 1.5 olacak şekilde yazıldı.
- Kaynaklar abecesel sıralamaya göre yazıldı.
- Kaynak gösterme ilkelerine ve yazım kurallarına uyuldu.
- Ekler kılavuzda belirtildiği gibi verildi.

12 / 08 / 2016

Danışman: Doç. Dr. Emel ERGÜL

İmza : 