

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ,
TEDAVİ SÜRECİ VE REMİSYON DÖNEMİNDE KARDEŞ
KROMATİD DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Akın TEKCAN

SAMSUN
AĞUSTOS-2008

T.C.
ONDUKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ,
TEDAVİ SÜRECİ VE REMİSYON DÖNEMİNDE KARDEŞ
KROMATİD DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Akın TEKCAN

DANIŞMAN : Prof. Dr. Mehmet ELBİSTAN

SAMSUN
AĞUSTOS-2008

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan :

Prof. Dr. Mehmet ELBİSTAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nurten KARA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Üye : Yrd. Doç. Dr. Selahattin TEKEŞ

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Süleyman ÇELİK
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tarafımdan yapılan bu araştırmanın tüm aşamalarında araştırmanın gerçekleşmesinde, elde edilen bulguların değerlendirilmesinde, tez çalışmalarının yürütülmesinde ve Tıbbi Biyoloji ve Tıbbi Genetik Bilim alanlarında teorik ve pratik açıdan yetişip deneyim kazanmamda yol göstererek, destek olup çalışmalara katkıda bulunan ve her türlü desteklerini esirgemeyen değerli danışmanım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet ELBİSTAN'a, değerli aile üyelerine, ve araştırmanın planlanmasında, yürütülmesinde ve hasta temininde önemli desteklerde bulunan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ali Naki ULUSOY'a öncelikle teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan BAĞCI'ya, karşılaştığım her türlü sorunun çözülmesinde sabır ve özveri ile yardım eden Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurten KARA'ya ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Sezgin GÜNEŞ'e teşekkür ediyorum.

Çalışmalarım sırasında her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Sayın Şengül TURAL'a, Araş. Gör. Sayın Nevin KARAKUŞ'a, Dr. Sayın Ferda Alparslan PINARLI'ya, Araş. Gör. Sayın Emre TAŞKIN'a, Sağlık Teknisyenleri Sayın Mustafa DÜZ, Murat FİDAN, Tuğba BÜLBÜL'e ve Biyolog Sayın Onur UKRAY'a da teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri takdire şayan özverili sabır ile manevi desteklerden dolayı, değerli annem Sayın Zübeyde TEKCAN'a, değerli babam Sayın Memduh TEKCAN'a, değerli kardeşim Sayın Taşkın TEKCAN'a ve değerli arkadaşım Sayın Pınar ALTUN'a içtenlikle teşekkür ediyorum.

Bu araştırmanın (T-541) gerçekleşmesinde manevi desteklerinin yanı sıra, mali desteklerini de esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Araştırma Fonu Sayın Yetkililerine ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Süleyman ÇELİK'e, Yönetim Kurulu Sayın Üyelerine ve değerli personellerine de teşekkür etmeyi borç bilirim.

ÖZET**MEME KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ, TEDAVİ SÜRECİ VE REMİSYON DÖNEMİNDE KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Akın TEKCAN, Yüksek Lisans Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Ağustos 2008**

Bu çalışmada; meme kanserli 25 kadın hastadan ve sigara kullanmayan 22 kontrol grubu kadından hazırlanan periferik kan kültürlerinde kardeş kromatid değişim sıklıkları araştırılmıştır. Hasta grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri; tedavi öncesinde $8,252 \pm 3,67613$, tedavi sürecinde $10,1972 \pm 2,95808$ ve tedavi sonrasında ise $11,525 \pm 3,33066$ olarak ve kontrol grubunda ise kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değeri $7,019 \pm 1,24580$ olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait ortalama değerler “Mann-Whitney U testi” ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca, hasta grubunun 3 döneme ait kardeş kromatid değişim sıklık ortalama değerleri de kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmalar sonucunda, hasta grubundan değişik dönemlerde saptanan ortalama değerlerde periyodik yükselişlerin olduğu anlaşılmıştır.

Hastalarda tedavi öncesi dönemde saptanan değişim sıklığı genel ortalaması ve kromozom gruplarında saptanan değişim sıklığı ortalama değerleri kontrol grubundan elde edilen sıklık değerleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı gözlenirken ($p > 0.05$), tedavi edilen hastalarda tedavi sürecinde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ve tedavi sonrası dönemde hastalardan saptanan sıklık değerleri ile kontrol grubundan saptanan değerler arasında ise ileri düzeyde anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p < 0.01$). Gerek kontrol grubunda ve gerekse tedaviden önce hasta grubunda spontan olarak olduğu varsayılan kardeş kromatid değişim sıklık değerleri arasında herhangi bir fark gözlenmezken, herhangi bir klastojenik ve sitostatik özelliği olan ilaca maruz kalındığında, bu değişim değerlerinde dikkate değer artışların gözlenmesi önemli bulunmuştur.

Netice olarak; bu çalışmadan elde edilen bulgular, tedavi amacıyla kullanılan ilaçların etkisiyle oluşabilen genomik kararsızlığın ortaya çıkardığı genetik abnormalitelerin izlenmesinde ve izlem sonucu tedavinin yönlendirilmesinde, kardeş kromatid değişim yönteminin güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur.

ABSTRACT**INVESTIGATION OF SISTER CHROMATID EXCHANGES ON PATIENTS WITH BREAST CANCER AT THE PERIODS OF PRE-TREATMENT, TREATMENT AND REMISSION**

**Akın TEKCAN, Master Thesis
Ondokuz Mayıs University, Samsun, August 2008**

In this study, sister chromatid exchange frequencies was screened in peripheric blood culture prepared from 22 women non-smoking control group and 25 women patients with breast cancer. Average values of sister chromatid exchange frequencies of the patient group was determined; in pre-treatment period as $8,252 \pm 3,67613$, in treatment period as $10,1972 \pm 2,95808$ and in post-treatment period as $11,525 \pm 3,33066$ and also of control group as $7,019 \pm 1,24580$. The average values of sister chromatid exchange of control and patient groups were statistically compared by “Mann-Whitney U test”. Furthermore, average values of sister chromatid exchange frequency of the three periods of the patient groups were statistically compared among their special values. As a result of these comparisons, periodical escalations were understood among average values of patient groups that were determined in different periods.

A meaningful further level difference ($p < 0.01$) was observed among sister chromatid exchange frequency values determined from the patient under treatment in the treatment period and frequency values determined from patients in post-treatment period and values determined from the control group, while no meaningful difference ($p > 0.05$) was observed when the general average of the exchange frequency, determined from patients in pre-treatment period was compared with average frequency values determined from chromosome groups, and frequency values obtained from the control group. While no difference was observed between sister chromatid exchange values estimated to and from spontaneously both control groups and patient group pre-treatment, remarkable increase in these exchange values was found important to observe when being exposed to any kind of clastogenic and sitostatic medicine.

Finally; findings obtained from this study showed that the sister chromatid exchange method has been a reliable one in tracing genetic abnormalities exposed by genomic instability to have been able to be formed by medicine effects to be used for treatment purpose and in managing the treatment as a result of tracing.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AC	Adriyamin + Siklofosfamid
AD	Atopik Dermatit
ATL	Adult T-cell leukemia (Yetişkin T hücre lösemisi)
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BRCA1	Breast Cancer Gene 1
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
CASP8	Kaspaz 8
CCNU	1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosurea
CDH1	Cadherin 1
CHEK2	CHK2 checkpoint homolog
CHK2	Checkpoint Kinase 2
CTS1	Chitinase 1
EC	Epirubisin
EMS	Etilmetanesülfonate
ER	Östrojen Reseptörü
ETO	Etilen Oksit
FEC	5- Fluorourasil + Epirubisin + Siklofosfamid
FGFR 2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2
FPG	Floresans Plus Giemsa
GSTT1	Glutathione Stransferase T1
HBC	Hepatit C
HBV	Hepatit B
HDGC	Hereditary Diffuse Gastric Cancer
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Homolog Rekombinasyon
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
HSV-1	Herpes Simplex Virus Tip 1
HTLV1	Human T-lymphotropic virus tip 1
İnt-2	FGF-3 (Fibroblast Growth Factor)
KKD	Kardeş Kromatid Değişimi
LFS	Li-Fraumeni Sendromu

VII

LIG3	DNA Ligaz 3
LKB/STK11	Serine / Threonine kinase 11
LSP1	Lymphocyte-specific Protein
MAP3K1	Mitogen-activated Kinase Kinase Kinase 1
MMC	Mitomisin – C
MNNG	N-Methyl-N-Nitro-N-Nitrosoguanidine
MPA	Medroxyprogesteron Asetat
NAT2	N-acetyl transferase 2
OK	Oral Kontraseptif
PARP1	Polipolimeraz 1
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
SCE	Sister Chromatid Exchange
SSBR	Single Strand Break Repair (Tek zincir kırık tamiri)
TGFβ1	Transforming Growth Factor β1
TLS	Translasyon Sentezi
TNCR9	Thymocyte selection- associated high mobility group box 9
TP53	Tumor Protein 53
T4	Thyroxin
UV-C	Ultraviyole ışık yelpazesinin C bandı
XRCC1	X- ray repair cross-complementing 1
XRCC2	X- ray repair cross-complementing 2
XRCC3	X- ray repair cross-complementing 3
5-acaC	5- azacytidine

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Meme Kanseri	7
2.1.1. Kanserin Gelişimi	7
2.1.2. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi	8
2.1.3. Meme Bezinin Histolojisi, Gelişimi ve Histopatolojisi	10
2.1.4. Meme Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	13
2.1.4.1. Cinsiyet, Irk ve Yaş	13
2.1.4.2. Obezite, Diyet ve Fiziksel Aktivite	14
2.1.4.3. Alkol ve Sigara Kullanımı	15
2.1.4.4. Üreme ve Menstrual Öykü	16
2.1.4.5. Hormonal Faktörler	17
2.1.4.6. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptifler (OK)	20
2.1.4.7. Radyasyona Maruz Kalma	21
2.1.4.8. İyi Huylu Meme Hastalıkları ve Mamografik Dansite	21
2.1.4.9. Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık	22
2.1.5. Meme Kanserinde Sitogenetik Değişimler	26
2.1.6. Meme Kanserinin Tanısı	27
2.1.6.1. Mamografi	27
2.1.6.2. Meme Kanserinin Tanısında Kullanılan Genetik Testler	28
2.1.7. Meme Kanserinin Tedavisi	28
2.1.7.1. Cerrahi Tedavi	29
2.1.7.2. Radyoterapi	29
2.1.7.3. Kemoterapi	29
2.1.7.3.1. Alkilleyici İlaçlar	30
2.1.7.3.2. Antimetabolit İlaçlar	31
2.1.7.3.3. Mikrotübül İnhibitörleri	31
2.1.7.3.4. Sitotoksik Antibiyotikler	32
2.1.7.3.5. Steroid Hormonlar ve Antagonistleri	32
2.1.7.3.6. Diğer Kemoterapötik İlaçlar	33
2.2. Kardeş Kromatid Değişimi	33

2.2.1.	Kardeş Kromatid Değişiminin Tanımı ve Önemi	33
2.2.2.	Kardeş Kromatid Değişiminin Oluşumu ve Görünümü	36
2.2.3.	Kardeş Kromatid Değişiminin Oluşum Modelleri	37
2.2.4.	Kardeş Kromatid Değişimlerine Yol Açan Moleküler Mekanizma	40
2.2.5.	Kardeş Kromatid Değişimlerine Yol Açan Moleküler Mekanizmada Proteinlerin Rolü	43
2.2.6.	Kardeş Kromatid Değişiminde Fiziksel ve Kimyasal Etkenlerin Rolü	45
2.2.6.1.	Kardeş Kromatid Değişiminde Sigara Kullanımının Rolü	47
2.2.6.2.	Kardeş Kromatid Değişiminde Kemoterapik İlaçların Rolü	47
2.2.7.	Kardeş Kromatid Değişiminde Biyolojik Etkenlerin Rolü	52
2.2.7.1.	Kardeş Kromatid Değişiminde Hormonların Rolü	53
2.2.8.	Kardeş Kromatid Değişiminde Kansereleşmenin Rolü	54
2.2.9.	Kardeş Kromatid Değişiminde Diğer Etkenlerin Rolü	56
III. GEREÇ VE YÖNTEM		58
3.1.	Gereç	58
3.2.	Periferik Kan Kültürü	60
3.3.	Kardeş Kromatid Değişimi Boyama ve Değerlendirme Yöntemi	62
3.3.1.	Kardeş Kromatid Değişimi Boyama Yöntemi	62
3.3.2.	Kardeş Kromatid Değişimlerinin Değerlendirilmesi	63
3.3.3.	Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemleri	73
IV. BULGULAR		74
4.1.	Kontrol Grubu ve Hasta Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamalarının Sunulması	76
4.1.1.	Kontrol Grubunun Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları	76
4.1.2.	Hasta Grubunda Tedavi Öncesinde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları	80
4.1.3.	Hasta Grubunda Tedavi Sürecinde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları	84

4.1.4.	Hasta Grubunda Tedavi Sonrasında yada Remisyon Döneminde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları	87
4.2.	Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi, Tedavi Süreci ve Tedavi Sonrası Dönemlerine Ait Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması	90
4.2.1.	Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Döneminde Saptanan Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması	90
4.2.2.	Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Süreci Döneminde Saptanan Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması	94
4.2.3.	Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Sonrası Döneminde Saptanan Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması	98
4.3.	Tedavi Öncesi, Tedavi Süreci ve Tedavi Sonrası Dönemlerde Hasta Grubunda Saptanmış Kardeş Kromatid Değişim Ortalamalarının Kendi Aralarında Karşılaştırılması	102
4.3.1.	Hasta Grubunda Tedavi Öncesi Dönemde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamaları ile Tedavi Sürecinde Saptanan Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması	102
4.3.2.	Hasta Grubunda Tedavi Öncesi Dönemde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamaları ile Tedavi Sonrasında Saptanan Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması	106
4.3.3.	Hasta Grubunda Tedavi Süreci Dönemde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamaları ile Tedavi Sonrasında Saptanan Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması	109
4.4.	Farklı İlaçlarla Tedavi Edilen Hasta Gruplarında Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması	113
V.	TARTIŞMA	115
VI.	SONUÇ ve ÖNERİLER	140
VII.	KAYNAKLAR	142
VIII.	ÖZGEÇMİŞ	151

I. GİRİŞ

Kanser; hücre bölünmesi aşamasında normal özelliklerinden sapmış atipik görünümlü bazı hücrelerin bölünme kontrolünü kaybetmeye başlaması sonucunda ortaya çıkan ciddi bir hastalık olarak bilinmektedir. Kansere yol açan hücreler; kontrol dışı bir yeteneğe sahip olduğu gibi, ana tümöral yapıdan ayrılarak dolaşım sistemine, lenfatik sisteme ve diğer doku ve organlara da invaze olup yayılabilme yeteneğine de sahip hücre toplulukları şeklinde organize olmaktadır. Kanser hücrelerinin bu özelliği, metastaz ya da yayılma olarak tanımlanmaktadır. Metastaz; kanserleşmiş hücrelerin diğer doku ve organlara yayılması olduğuna göre, bu olguya, hastalığın herhangi bir döneminde, yani gerek tanı aşamasında ve gerekse tedavi sürecinde rastlamak mümkün olabilmektedir. Kanser hastalığının bir çeşidi olan meme kanseri, nadiren erkeklerde de görülmekteyse de, birincil derecede orta yaş kadınlarda ortaya çıkan ve özellikle meme dokusu hücrelerinde başlayan malignant özellikli bir tümöral hastalıktır (Ely ve Vioral, 2007). Tümörögenезisin birçok safhasında; her ne kadar genetik olmayan faktörler rol alsın da, aslında kanserin genetik kalıtmı bir hastalık olduğu ve kuşaktan kuşağa geçme özelliği taşıyan önemli bir hastalık grubu olduğu çağımızda bilinen bir gerçektir. Meme kanseri ile diğer kanser türleri; genel itibarıyla, bazı özel genlerin ya da gen gruplarının aşırı ifade edilmeleri, mutasyona uğramaları ya da delesyona uğramaları sonucunda oluşabildikleri de bilinen bir gerçek olmuştur (Ventura ve Merajver, 2008). Ancak, genetik faktörlerin dışında, kansere yol açan başka birbirinden farklı faktörlerin bulunduğu da bilinmektedir. Örneğin, genotoksik ilaç ya da kimyasal madde bileşenlerine maruz kalınması ile Kardeş Kromatid Değişimi ya da Sister Chromatide Exchange (KKD ya da SCE) sıklığının değişmesi arasında önemli bir ilişkinin ortaya çıkması ve böylece hastalık riskinin artması dikkate değer bir bulgudur. Özellikle düşük dozda mutajenik ilaç ya da kimyasallar ile kronik düzeyde karşılaşıldığında, hastalık riskinin arttığı tartışmasız bir gerçek olmuştur. Kansere yol açan mutajenik ilaç ya da kimyasalların etkilerinin değerlendirilmesinde; özellikle mutajenik etkileri olduğu bilinen ilaç ya da kimyasal maddelerle düşük veya yüksek dozda temasta bulunan kişiler ile tedavi amacıyla ilaç kullanan hastalar üzerinde kardeş kromatid değişimlerinin analiz edilmesinin önemli bir aşama olduğu günümüzde önem arz eden bir gerçek olmuştur. Mutajenik ilaç veya kimyasalların genetik maddede oluşturduğu hasarların analiz edilip değerlendirilmesinde, kardeş kromatid değişim

yönteminin önemi kendiliğinden ortaya çıkmaktadır. Bu yöntemle, özellikle sitostatik ilaçlarla tedavi almakta olan hastalarda kardeş kromatid değişim sıklığındaki artışların izlenmesi sağlanabilir ve genetik kararsızlık sebebiyle oluşan problemlerin üstesinden gelmenin imkanları oluşturulabilir. Diğer yandan, ilaç ya da mutajenik kimyasalların kanserojenik ve genotoksik özelliklerini ortaya koyabilmek, farklı ilaç ve kimyasalların karsinojenik potansiyellerini saptamak, tahmin etmek ya da yorumlayabilmek için, kardeş kromatid değişim sıklıklarının analiz edilip değerlendirilmesinde, kardeş kromatid değişim yönteminin kolay uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olduğunu göz ardı etmemek gerekir. Farklı sitostatik etkileri olan ilaçların göreceli lökomojenik potansiyellerini hesaplayabilmek için, son 50 yılda tedaviye bağlı olarak gelişen akut lösemi vakalarının gözden geçirilip değerlendirilmiş olması dikkat çekicidir. Farklı sitostatik etkileri olan ilaçların in vivo şartlar altında kardeş kromatid değişim sıklığını indüklenme potansiyeli ile bu sitostatik ilaçların lösemi oluşturma potansiyellerinin ortaya konması, yapılacak araştırmanın önceliği olmak zorundadır. Yani, sitostatik etkisi olan ilaç ya da kimyasalın kardeş kromatid değişim sıklığını yükseltme gücü ile hastalarda ikincil kanserleri oluşturma yeteneği arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılıp değerlendirilmesi, bilimsel bir zorunluluktur. Günümüzde olumsuz çevresel şartların bir sonucu olarak doğada yer almış farklı kimyasal madde, bileşik ve ilaçların kanserleşmeye önemli ölçüde katkı sunduğu bilinen bir gerçektir. Hatta, son yıllarda, sitotoksik kimyasal maddeler ya da ilaçlarla kronik düzeyde temasta olan hastalarda görülen kanserleşmenin etiyolojisinde bu ilaç ya da bu kimyasalların önemli bir yer tuttuğu anlaşılır ve bilinir olmuştur. Fakat, bu kimyasal madde, bileşik ve ilaçların neden olduğu hastalık riski göreceli olarak düşük bir düzeyde kaldığı ve çevresel şartlardan dolayı oluşan kanser oranının da tüm kanserlerin %1'i kadar olduğu da ifade edilmiştir. Bu çevresel şartlar arasında; sigara kullanımı, düzensiz beslenme, enfeksiyon ajanları, gün ışığı, kanserojen ajanlar ya da kimyasal madde ve bileşikler içeren yiyecekler, kimyasal madde ve bileşik atıklarının karıştığı kaynak suları, kimyasal madde ya da ilaçlar ile yapılan tedaviler yer almaktadır. Yakın geçmişteki bilimsel çalışmalar; kardeş kromatid değişimlerine yol açan genetik hasarların kanserleşmeyle yakından ilişkili olduğunu ve hücre bölünme siklusunda bazı hücrelerin genetik hasarı onarma yeteneğini azalttığını göstermiştir. Bu cümleden de anlaşıldığı gibi, sitostatik ilaçlar, in vivo şartlarda sitümüle ettiği lenfositlerde uzun süreli kardeş kromatid

değişim sıklığını yükseltmek suretiyle genetik kararsızlığa yol açarak veya hücresel düzeyde değişiklik oluşturma eğilimi göstererek kansere dönüşümü sağlayabilmektedirler (Raposa ve Varkonyi, 1987).

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın olarak görülmekte olan kanser türlerinden biri olup kadınlarda, akciğer kanserinden sonra, kansere bağlı ölümlerin ikinci etkeni durumundadır. Herhangi bir kadının hayatının herhangi bir zamanında invazif meme kanserine yakalanma riski 1/8 ve meme kanserinden ölme riskinin ise 1/33 olduğu ifade edilmiştir (Ely ve Vioral, 2007). Çağımızda geliştirilmiş erken tanı ve tedavi uygulamalarına rağmen, meme kanserinin kadınlarda halen önemli bir morbidite ve mortalite riski taşıması ilginçtir (Işıklıoğan ve ark., 2003). Fakat, kanser riskinde görülen artışa rağmen, ölüm oranının kanseri erken tanılandırıan metodların bulunmasına bağlı olarak düşmesi, bir o kadar ilginç ve iyimserlik yaratmaktadır (Ely ve Vioral, 2007).

Kanserin oluşumuna yol açan birbirinden farklı mekanizmaların bulunduğu ve bu mekanizmalar arasında genetik faktörlerin de çok önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir (Ghidoni ve ark., 1983). Meme kanserinin oluşumunda da farklı mekanizmalar etkili olsaydı da genetik faktörlerin de önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir. Meme kanserine yol açan genetik faktörler; genetik yatkınlık, somatik değişkenlik, genetik heterojenite ve gen mutasyonları olarak sıralanabilir. Genel popülasyonda meme kanserininin oluşması; genetik kararsızlık ve kazanılmış somatik değişikliklerin kalıtılmasının yanı sıra, ekzojen ve endojen faktörlerin etkileri ile bu faktörlerin birbirleriyle etkileşimi sonucunda ortaya çıkan mekanizmalar ile açıklanabilir (Rebeck, 1999). Tüm meme kanserlerinin yaklaşık % 5-10'unun, cinsiyet hücrelerinde meydana gelen ve kansere yatkınlık ya da meme kanseri oluşturduğundan şüphelenilen genlerde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Meme kanseri oluşturduğundan şüphelenilen ya da kanser oluşturma yatkınlığı olduğu farz edilen bu genler; kabaca yüksek risk ile düşükten orta dereceye kadar risk taşıyan kanser yatkınlık genleri şeklinde iki gruba ayrılmıştır. İki gen grubundan; yüksek risk taşıyan genler; sırasıyla, BRCA1 (breast cancer gene 1), BRCA2 (breast cancer gene 2), PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog), TP53 (Tumor Protein 53), LKB/STK11 (Serine / Threonine kinase 11) ve CDH1 (Cadherin 1) şeklinde ve düşük risk taşıyan diğer genler ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated gene), TGFβ1 (Transforming Growth

Factor $\beta 1$), CASP8 (Kaspaz 8), CASP10 (Kaspaz 10) ve CHEK2 (CHK2 checkpoint homolog) şeklinde tanımlanmışlardır (Rebbeck, 1999; Oldenburg ve ark., 2007). Çeşitli etkenler aracılığıyla somatik hücrelerde biriken genetik hasarlar sonucu ortaya çıkan genetik değişiklikler meme kanserini tetiklemektedir. Bu somatik değişiklikler, protoonkogen aktivasyonuna ve tümör supressör gen inaktivasyonuna sebep olarak tümörün ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bu istenmeyen olayları, kontrolsüz hücre çoğalması ile kural dışı programlanmış hücre ölümleri izlemektedir (Eras, 2006). Artık, bugün açıkça bilinmektedir ki, protoonkogenler; hücre sel çoğalmanın düzenlenmesinden ve mutasyona uğradıklarında ise farklı tür kanserlerin gelişmesinden sorumlu tutulan genler olmuştur (Cebulska-Wasilewska ve ark., 1999).

Yukarıda ifade edilen faktörlere ilaveten, herhangi bir şekilde kromozomlarda meydana gelmiş anomali ya da hasarların da kansere yol açtığı belirtilmiştir (Cebulska-Wasilewska ve ark., 1999). Kromozomlarda görülen aberasyon, anomali ya da hasar artışı ile kanser oluşumu arasında yakın bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Kromozom anomalileri ile kanser arasında gözlenmiş olan yakın ilişki; Ataksia telangiectasia, Bloom's sendromu ile Fankoni's anemisinin oluşumuyla ilgili mekanizmanın açıklanması ile kanıtlanmıştır. Bu açık ilişkiye rağmen; meme kanseri, deri kanseri, primer neoplazmalar, Hodgkin hastalığı, mesane kanseri ile diğer bazı kanser tiplerinden muzdarip olan hastalar ile serviks uteride kanserleşme öncesi ve kanserleşme sonrası lezyonları olan hastalarda periferik kan lenfositlerinde kromozomal instabilite sıklığının oldukça düşük olması, dikkat çekmiştir (Dhillon ve Dhillon, 1998). Fakat, periferik lenfositlerdeki kromozomlarda görülen anomali ya da aberasyon sıklığı, mesleki ve çevresel şartlarda maruz kalınan genotoksik karsinojenlerin etkilerinin erken belirlenmesinde kullanılan bir biyomarkır olmuştur. Farklı dokularda kromozom hasarına yol açan mekanizmaların oluşumunda benzerlik olduğu farz edilse de, özellikle lenfositlerdeki kromozomal hasarın, kanser eğilimli dokularda hasarın düzeyi ile kanser riskini ortaya koyması önemli bir bulgu olmuştur. Hatta, önceki çalışmalarda; folat metabolizması ile ilgili enzimlerin, DNA onarımıyla ilgili proteinlerin ve karsinojen metabolizma enzimlerinde görülen çeşitli polimorfizmlerinin her birinin kromozom hasarları düzeyi ile kanser oluşturma riskini etkileyebildiğinin ima edilmesi, bu konuya başka bir gerçeklik katmıştır (Norppa ve ark., 2006).

Meme kanserinin tedavisinde; cerrahi tedavi başta olmak üzere, radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedavi gibi farklı tedavi metodolojilerine yer verilmektedir (American Cancer Society, 2005). Hastalarda görülen kromozomal anomali, aberasyon ve ya kararsızlık örnekleri; doğal bir genetik değişkenlik süreciyle ortaya çıkabileceği gibi, hastalıkları nedeniyle sitostatik ve sitotoksik özellikli ilaçlarla tedavi edilen kişilerde kullanılan ilaçların etkisiyle de yüksek oranlarda oluşabildiği bilinmektedir. Burada önemli olan özellik; tedavide kullanılan ilaçların etkisiyle hastada ortaya çıkan kromozomal anomali, aberasyon ya da kararsızlığın tedaviden sonra kalıcı olup olmamasıdır. Araştırmada incelenen hastalar sitostatik ve sitotoksik ilaçlar ile tedavi edildiklerinden dolayı kromozomal instabilite riskini belirli oranda taşımaktadırlar (Kopjar ve ark., 2007).

Sistemik tedavi yöntemlerinden olan kemoterapi; özellikle tümörü küçültmek ve uzak doku ve organlara ulaşabilen metastaz odaklarını yok etmek amacıyla uygulanmaktadır. Ancak, kemoterapide kullanılan ilaçlar; özellikle hücre döngüsünün S fazında etkilerini göstererek DNA yapısını bozma yeteneğindedirler (MyCek ve ark., 1998; American Cancer Society, 2005). Kemoterapide kullanılmakta olan ilaçlar; bu yetenekleri nedeniyle, hem neoplastik ve hem de neoplastik olmayan hücrelerde DNA tamiri ile ilgili mekanizmada önemli hasarların oluşmasına yol açabilmektedirler. Kanser tedavisi sırasında, hücrelerde çok çeşitli DNA hasarlarının gözlenmesi ilaçların bu etkilerinden kaynaklanmaktadır. Böyle bir durumda, eğer, oluşan bu DNA hasarları onarılamaz ise S fazı sürecinde kromatid tipi aberasyonların ortaya çıkması ile birlikte, transkripsiyon ve replikasyon olaylarının doğası da değişerek sitotoksik ve mutajenik sonuçlar ortaya çıkar (Kopjar ve ark., 2007). Kemoterapik tedavi gören hastaların önemli bir kısmında ilk neoplazma ile ilgili olmayan ikincil bir kanserleşmenin gelişmesi, kemoterapide kullanılan ilaçların DNA onarım mekanizmalarında yaptığı hasarlarla açıklanmaktadır (Silva ve ark., 2002; Kopjar ve ark., 2007). Kardeş kromatid değişiminin sonuçları ve mekanizması belirsiz kalmasına rağmen, memeli hücrelerine etki eden fiziksel, kimyasal ve biyolojik uyarıların etkilerini ortaya koymada duyarlı bir yöntem olduğu tanımlanmıştır. Hatta, kardeş kromatid değişim sıklığı testinin duyarlılığı, biyolojik olarak aktif olan maddelerin tanımlanmasındaki sitogenetik yaklaşımı tamamen değiştirmiştir. Kardeş kromatid değişimi, hücre ölümüyle yakından

ilişkili kromozom aberasyonlarının aksine, mutagenesis süreci gibi yaşamla uyumlu bir olayın yansması olarak ortaya çıkmaktadır (Livigston ve ark., 1983).

Bu araştırmanın amacı; yukarıda kısaca değinilen biyolojik ve genetik olaylarla yakından ilişkili bir değerlendirme yöntemi ve kriteri olan kardeş kromatid değişim metodu ile özellikle meme kanserli hastalardan; sırasıyla, kemoterapi öncesinde, kemoterapi sürecinde ve kemoterapi sonrasında (remisyon döneminde) periferik kan örneklerinden periferik kan kültürleri gerçekleştirerek, hastalarda kardeş kromatid değişim sıklıklarını saptayıp, saptanan değerleri kontrol grubu değerleri ile ve hastaların kendi gruplarına ait değerler ile kıyaslayarak, metodun bir tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve kemoterapide kullanılan sitostatik ve sitotoksik özellikleri bulunan ilaçların; S fazında DNA onarım mekanizmaları dahil olmak üzere, genetik materyalde yaptığı kararsızlığı ya da hasarları saptayarak, kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile mevcut kanser hastalığı arasında herhangi bir ilişkinin bulunup bulunmadığını ortaya koymak olmuştur. Ayrıca, bu çalışma ile yaşa, yaşam koşullarına, tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara bağlı olarak, kadınlarda meme kanseri gelişme riskini ortaya koyacak kardeş kromatid değişimi ile ilgili eşik değerlerin saptanması da amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri

2.1.1. Kanserin Gelişimi

Kanser; DNA mutasyonundan kaynaklanan bazı ürünlerin yol açtığı özel bir gelişme potansiyeli olan çok özel hücre grubundan oluşmakta ve kanserli dokuda hücrelerin bölünme kontrollerini kaybetmesiyle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hücre gelişmesini düzenleyen kritik genler, mutasyonları kanser oluşturucu etkilere sahip olup, üç grup altında sınıflandırılmışlardır. Bu genler; protoonkogenler, tümör baskılayıcı genler ve gatekeeper (kapıkoruyucu) şeklinde isimlendirilmiştir. Protoonkogenlerin hücre bölünmelerini ve büyümelerini kontrollü şekilde stimule edip düzenlemesi, tümör baskılayıcı genlerin normalde hücre gelişimini engellemesi veya programlanmış hücre ölümünü başlatması ve gatekeeper genlerinin de genomda oluşan hataları tespit edip düzelterek tüm genomun değişmezliğini ya da genomun doğal bütünlüğünü koruması gibi önemli görevler üstlenmiş olması dikkate alındığında; çevresel, kalıtsal ve rastgele ortaya çıkan faktörlerin etkisiyle bu 3 gen grubunda ortaya çıkacak mutasyonların da bir o kadar önemli olduğu anlaşılacaktır. Kaldı ki, bu 3 gen grubunun herhangi birinde meydana gelecek mutasyonların kanseri tetiklediği uzun zamandır bilinmektedir. Örneğin, meme ve over kanseri gibi kanser tiplerinin; kanser oluşumuna yatkınlık sağlayan bu 3 grup gende meydana gelen mutasyonların etkisiyle oluştuğu ifade edilmiştir (McKelvey ve Evans, 2003). Özellikle kanserleşme sürecinin başlaması ve ilerlemesinin; protoonkogenler ile tümör baskılayıcı genlerde oluşan mutasyonlarla eşzamanlı olarak gerçekleşmesi şaşırtıcı değildir. Buna ilave olarak, bazı ailesel geçişli kanser hastalıklarının genomik kararsızlık olarak da ifade edilen kromozomal kararsızlıkla (instabilite) yakından ilişkili olması, kanser oluşumunun temelinde, sadece yukarıda ifade edilen gen gruplarının değil, farklı genetik faktörlerin de rol almakta olduğunu göstermektedir. Ki ailesel geçiş gösteren kanser hastaları genetik açıdan analiz edildiklerinde, hastalığın moleküler temelinde bazı kromozomal abnormaliteler, kararsızlıklar ve mutasyonların bulunduğu ortaya çıkar. Bu hasta grubuna en iyi örnek Bloom's sendromu ile kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser hastalarıdır. Bu tür hastalık ya da sendromların genel karakteristiği; kanserin erken yaşlarda başlaması ve çok odaklı tümörler halinde belirmesidir. Diğer

yandan, herhangi bir faktör nedeniyle genomda oluşacak genomik kararsızlık, kanser oluşumuna neden olan genlerde mutasyonel olayları tetikleyerek kanser gelişme olasılığını yükseltmektedir. Mendeliyen geçişli olmayan bazı kanser tiplerinde DNA onarımından sorumlu genlerden bazılarında oluşan küçük hataların zamanla birikmesi sonucunda ortaya çıkan genetik hasar ile kanser başlangıcı arasında doğrudan bir ilişki bulunduğunun iddia edilmesi de dikkate değer bir bulgu olmuştur. Özellikle, Cefle ve arkadaşları (2006) tarafından yapılan bir çalışma ile erken yaşta meme kanseri olan kadınlarda ve onların birinci derece akrabalarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklıklarında dikkate değer artışların ortaya konması ile yukarıda ifade edilen bilimsel tespit desteklenmiştir (Cefle ve ark., 2006).

Diğer bir çok kanser türünde olduğu gibi, meme kanserinin başlayıp gelişmesi de; çok aşamalı mekanizmalar ya da olaylar silsilesi ile gerçekleşmektedir. Örneğin, çevreye intikal eden kimyasal madde ya da ilaçlara maruz kalmak; kansere yol açan mekanizmaların ya da olaylar zincirinin birinde veya bir çoğunda olumsuz etkiler yaratmakta ve meme kanseri riskini arttırmaktadır. Geri dönüşümsüz olarak DNA'ya bağlanma yeteneği olan bazı kimyasal maddeler ile ilaçlar DNA'ya bağlandığında, DNA'nın sarmal yapısını bozmakta ve DNA'nın görev yapmasını engellemektedirler. Eğer, hücre DNA'nın sarmal yapısını değiştiren maddeleri içerirse, DNA'da belirli seviyede hasarların oluşması ve genom içinde bu hasarların fikse olup mutasyonlara neden olması kaçınılmaz olmaktadır. Özellikle 12-20 yaş arası kadınlarda bu tür kimyasal madde ve ilaçların olumsuz etkilerinin daha fazla olduğunun saptanması dikkate değer bir bulgu olmuştur (Dhillon ve ark., 1995).

2.1.2. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Meme kanserinin görülme oranının ardışık olarak ciddi şekilde arttığı ifade edilmektedir. Meme kanseri; bir çok kanser türünde olduğu gibi, çevresel ve kalıtsal faktörlerin yan yana gelişile ortaya çıkan olumsuzluklara bağlı olarak ortaya çıkan, maddi ve manevi açıdan önemli kayıplara yol açan çok etkenli ya da çok faktörlü bir hastalık olarak ciddiyetini hala korumaktadır. Meme kanserli hastaların sadece % 5 ile %10'unda monogenik mendeliyen kalıtım olduğu tespit edilmiş ve monogenik formların ekseriyetinin cinsiyet hücre soyunda dominant etki gösteren BRCA1 ve BRCA2 genlerinde oluşan mutasyonlar sebebiyle oluştuğu bildirilmiştir.

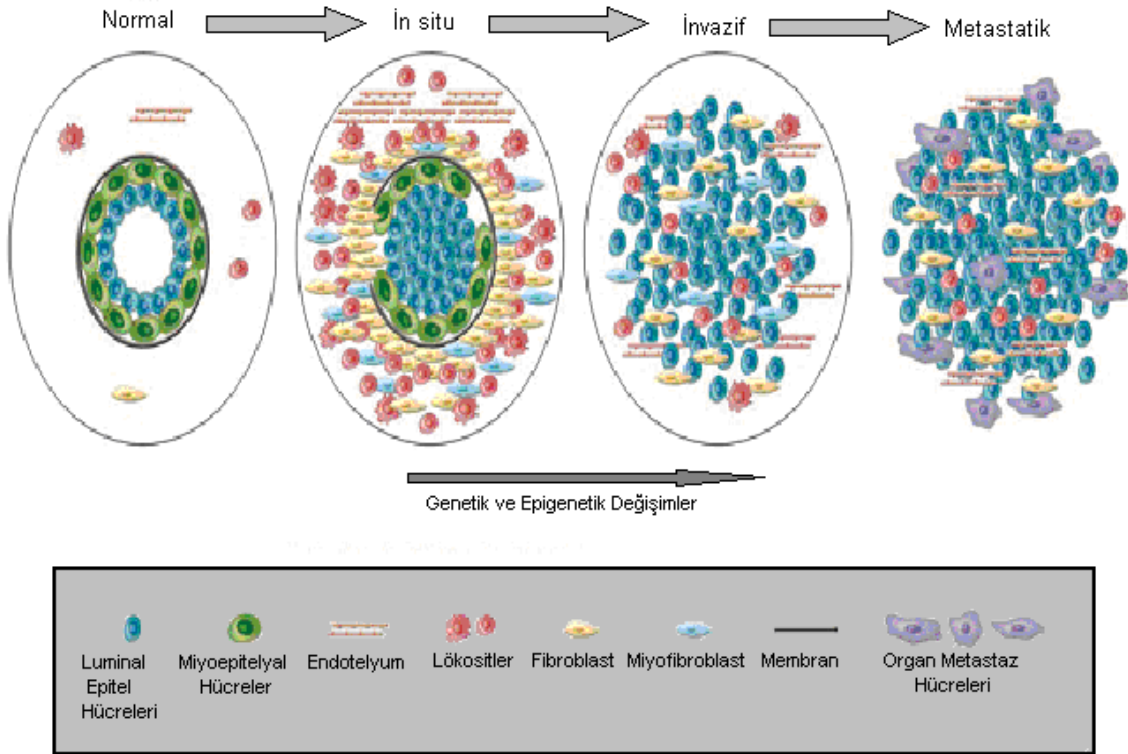
Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler; meme kanserinin göreceli riskinin meme kanserli hastaların birinci derece akrabalarında arttığını ve ailede etkilenmiş bireylerin sayısı ile de yakından ilişkili olduğunu vurgulamıştır (Cefle ve ark., 2006). Meme kanserinin oluşumuna neden olan asıl etken henüz tam olarak ortaya çıkarılmadığından, dünya genelinde bu hastalıkla mücadelenin, özellikle giderek artan hasta sayısına paralel olarak, etkin şekilde yapılamaması söz konusu olmuştur. Özellikle Amerikan Ulusal Meme Kanseri Birliği teşkilatının “Bu yıl her 3 dakikada yeni bir meme kanser vakasının teşhis edilebileceği ve her 12 dakika içinde bir kadının meme kanserinden ölebileceği” şeklindeki beyanının da hastalığın ciddi bir sorun olduğu ve olacağına işaret etmektedir. 1960 yılından 1996 yılına kadar meme kanserinden hayatını kaybeden kadın sayısının, birinci ve ikinci dünya savaşında ölen Amerikalıların sayısı ile Kore, Vietnam ve Körfez savaşında ölen Amerikalıların sayısının toplamından iki kat fazla olması, meme kanseri hastalığının ciddi bir sorun olduğunun diğer bir kanıtı olmaktadır (Mark ve Bland, 1996). Buna ilaveten, meme kanserinin görülme sıklığının ülkeden ülkeye farklılık göstermesi de hastalıkla mücadele etmede yetersiz kalındığını göstermektedir. Örneğin; Hawaii, Kaliforniya ve Kanada gibi ülkelerde meme kanserinin görülme sıklığı yüz binde 80-90 iken, Japonya’da yüz binde 12-15 kadar olması düşündürücüdür. Meme kanserinin oluşumuna neden olan etken ya da genetik hasar, henüz anlaşılmasına rağmen, meme kanserinin oluşumundan, daha çok çevresel etkenlerin, yaşam tarzının ve sosyoekonomik şartların sorumlu olduğu ifade edilmektedir. Örneğin, başka ülkelere göç eden aileler üzerinde yapılan bilimsel çalışmaların; başka bir ülkeye göç etmiş kadınlarda görülen meme kanser sıklığının, birkaç nesil sonra, göç ettikleri ülkelerdeki meme kanseri sıklığına yaklaştığını ortaya koyması, önem arz eden bir durum olmuştur. Bu sonucun; özellikle Amerika ve Afrika’da doğduktan sonra, İsrail’e göç edip uzun süre orada yaşamış Musevi kadınlarının yeni kuşaklarında değişen yaşam tarzı ile çevresel koşulların etkisiyle ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Netice olarak, bu sonuçlar, meme kanserinin oluşumunda genetik etkenlerin yanı sıra, çevresel etkenlerin, yaşam ve beslenme tarzının da önemli bir yer tuttuğunu göstermiştir (Haydaroglu ve ark., 2005; Beckmann ve ark., 2007).

2.1.3. Meme Bezinin Histolojisi, Gelişimi ve Histopatolojisi

Birleşik bezlerin çoğunda olduğu gibi, kanal sistemi halinde gelişen meme bezleri de lop ve lopçuklardan oluşmaktadır. Bu loplardan her biri, göğsün fibroadipoz dokusunun içinde genişleyen dallanmış laktifer kanallar içermektedir. Laktifer kanallardan her biri, prizmatik veya kübik epitelin yanı sıra, bu hücresel yapılanmanın çevresinde devamlılık göstermeyen tarzda yerleşmiş bir miyoepitel hücre tabakası ile döşenmiş bulunmaktadır. Buna ilaveten, her laktifer kanal; gevşek bağ dokusu ve kapiller ağ ile de sarılmıştır. Meme bezinin gelişimine maternal prolaktin, plasental östrojen ve progesteron eşlik etmekte ve gelişimi epitelyal-mezenşimal etkileşimlerle sürdürülmektedir. Gelişim safhası ise iki ana fazdan oluşmaktadır. Bunlar; meme ucunun oluşum fazı ile esas meme bezinin oluşum ve gelişim fazıdır. Meme ucu, içeri girmiş meme ucu adı verilen bir çöküntü (inverted nipple) ile ektoderme ait epitel hücrelerin meme hattı boyunca birikmesi sonucu embriyonal hayatın 6. haftasından itibaren ortaya çıkmaya başlar. Meme ucu, doğumdan sonra, dışarı doğru yönelerek ortaya çıkar ve etrafında areolar bezlerin gelişiminin tamamlanmasıyla areola belirgin hale gelir. Meme gelişimi, embriyonal dönemde kendi kendine gelişimi sırasında meme tomurcuğu adıyla bilinen ektoderm orijinli epitelyal hücre tomurcuğunun mezoderm katmanının altına yerleşmesi ile başlamakta ve epitelyal tomurcuklar ilk 3 aylık dönemde sayıları 15-25'i bulan solid epitelyal meme kordonları halinde gelişmesiyle sürer. İkinci 3 aylık dönemde ise meme kordonları çukurlaşır ve üçüncü 3 aylık dönem sonunda alveollerin gelişimiyle meme gelişimi tamamlanır ve bu süreç içinde meme kanalları da laktifer kanallar halinde organize olur (Kierszenbaum, 2006).

Meme kanserlerinin yaklaşık %80'inin yukarıda ifade edilen laktifer kanalların epitelyal orijinli hücre tabakalarından köken aldığı bilinmektedir. Laktifer kanalların oluşumuna katkı sağlayan epitelyal hücre kümeleri aynı zamanda östrojen reseptörlerine de sahiptirler. Meme kanseri ya da tümörü hücrelerinin yaklaşık %50-85'inde östrojen reseptörü bulunması, bu kanser türünün epitelyal hücre kökenli olduğunu göstermektedir. Östrojen hormonunun alfa ve beta adıyla tanımlanan iki farklı reseptörü bulunmaktadır. Alfa reseptörü, östrojen hormonuna, beta reseptöründen daha çok afinite göstermektedir. Aslında beta reseptörü alfa reseptörünün düzenleyicisi olarak işlev görmektedir. İnvazif meme kanseri hücrelerinde alfa reseptör üretiminin ya da sentezlenmesinin, normal meme hücrelerine göre, beta reseptör üretiminden fazla

olması ilgi çekici bulunmuştur. Bu nedenlerden dolayıdır ki, östrojen bağımlı meme kanseri ya da tümörlerin çoğunun antiöstrojenik bir ilaç olan tamoksifen ile tedavi edilmesi ve tedavi sonucunda meme kanserinin gerilemesi şaşırtıcı olmamaktadır. Meme kanserlerine neden olan genlerden olup otozomal dominant kalıtım gösteren BRCA1 ve BRCA2 genlerinin mutasyonlarına, ailesel kalıtım gösteren meme kanserli hastaların %20 ile %30'unda rastlanması önemli bir bulgu olmuştur. BRCA1 ve BRCA2 genleri, tümör baskılayıcı proteinleri kodlamaktadır. Ki bu proteinlerin yapısında oluşan herhangi bir bozukluk, bu proteinlerin işlevsel yapısını değiştirmek suretiyle kanserleşmenin yolunu açmaktadır (Kierszenbaum, 2006). Bir çok araştırmacı tarafından bir çok tümör tipi üzerinde yapılan kapsamlı gen ekspresyon çalışmaları ile ortaya konan profil; meme kanserinin oluşumunda 5 temel moleküler alt tip ya da yapının bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu alt yapılar ya da alt tipler; bilim otoritelerince basal-like, luminal A, luminal B, HER+ (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) / ER- (Östrojen Reseptörü) ve normal meme-like olarak adlandırılmıştır. Tümör tiplerinde açığa çıkarılan farklı moleküler yapı, tedaviye cevapta ve klinik sonuçlarda farklılıklara yol açmaktadır. Genel olarak basal-like tümör ya da kanser tipinin en kötü ve luminal A tipi tümör ya da kanserin de tedaviye en iyi cevap veren tip olduğu ifade edilmiştir. Meme kanserinin doğal öyküsü; patolojik ve klinik safhalardan geçen tüm gelişmeleri kapsamakta ve özellikle duktal aşırı hücre bölünmesi ile başlamakta ve sonra oluştuğu yerde (in-situ) sınırlı kalabileceği gibi, invazif karsinomlara ve sonuçta metastatik dönüşümlerle sonuçlanabilmektedir (Şekil1)(Polyak, 2007).



Şekil 1: Meme tümörü gelişiminde hipotetiksel bir model. Normal, in situ, invazif ve metastatik karsinom gelişiminin şematik görünümü. Normal meme kanalları; kaide membranı, luminal epitelyal ve miyoepitelyal hücre tabakalarından meydana gelir. Stromayı oluşturan hücreler; çeşitli lökositler, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve endotel hücrelerinden müteşekkildir. İn situ karsinomada miyoepitelyal hücreler, potansiyel olarak bazal membranın yıkılıp özelliğini yitirmesiyle epigenetik ve fenotipik olarak değişmekte ve sayılarında düşüş olmaktadır. Aynı zamanda, stromal fibroblastların, miyofibroblastların, lenfositlerin ve endotel hücrelerin sayıları artış gösterir. İnvazif karsinomada miyoepitelyal hücreler ve kaide membranının kaybıyla, tümör hücreleri dokuyu kuşatmaya başlar ve uzak organlara göç eder ve sonuçta metastazlara yol açar (Polyak'dan, 2007)

Meme kanseri genelde bir hücrede ortaya çıkan genetik ve epigenetik değişikliklerin etkisiyle başlamaktaysa da, tümöral gelişimin özellikle klonal yayılma ve seçilme sırasında oluşan ekstra genetik değişikliklerin birikmesiyle ortaya çıkabileceği ifade edilirken (Polyak, 2007), benzer şekilde, kalıtsal yolların yanı sıra, bazı eksternal mutajenlerin uyarısıyla ortaya çıkan genomik kararsızlıkların da neoplastik değişimlerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Adhvaryu ve ark., 1988).

2.1.4. Meme Kanserinin Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda kansere bağlı ölümlerin birincil sebepleri arasında yer almaktadır. Meme kanserinin teşhisinde ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, klinik ve bilimsel açıdan çözümlenmesi gereken önemli sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunlar; sırasıyla hastalığın önlenmesi, erken teşhisi, nasıl geliştiği ve tekrarladığının ortaya konması, nasıl önlenebileceği, nasıl tedavi edilebilirliği ve terapötik ilaçlara direncin nasıl aşılacağı şeklinde sıralanabilir. Tüm bu sorunların çözümü, çok karmaşık olsa da, aslında meme kanserinin, moleküler ve klinik yönleri bakımından hayli heterojen bir hastalık olduğu fark edilmiştir (Polyak, 2007). Bu hastalığın gelişiminden; yaş, etnisite, östrojene maruz kalma, meme dokusu içinde gelişen anormal hücre çoğalması, radyasyona maruz kalma, aile öyküsü/genetik yatkınlık, obezite, alkol tüketimi ile sedanter yaşam gibi risk faktörlerinin sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır (Moulder ve Hortobagyi, 2008).

2.1.4.1. Cinsiyet, Irk ve Yaş

Meme kanserinin görülme sıklığının cins, etnik orijin ve spesifik yaş örnekleriyle ilişkili olduğu da ileri sürülmüş ve erkeklerde meme kanserinin görülme sıklığının, kadınlarda görülme sıklığına kıyasla daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Oldenburg ve ark., 2007). Erkekler, meme kanseri gelişimi için genellikle düşük risk taşıyabilirler, özellikle meme kanseri için aile öyküsü bulunan ve memelerinde herhangi bir değişim rapor edilen kişiler, risk altında olduklarının farkında olmalıdırlar (American Cancer Society, 2005).

Tümöral yapının değerlendirilmesi yoluyla belirlenen görülme oranının, beyaz Amerikalı kadınlar ile Afrika kökenli Amerikalı kadınlar arasında farklılık göstermesi, hastalığın etnisiteye bağlı cinsiyeti tutan bir özellik taşıdığını ima etmiştir. Afrika kökenli Amerikan kadınlara göre, 35 yaşın üstündeki beyaz Amerikan kadınlarında meme kanserinin görülme sıklığı yüksek bulunmuşken, 35 yaşından önce Afrika kökenli Amerikan kadınlarında meme kanserinin görülme sıklığının düşük olması bu ilişkiyi açıklamaktadır (American Cancer Society, 2005).

Meme kanserine yakalanma ve bu hastalıktan dolayı ölme oranının yaşlanma ile birlikte artış gösterdiği ifade edilmiştir. 1998-2002 yılları arasında teşhis edilen meme kanseri hastalarının %95'inin ve meme kanserinden ölen kadınların %97'sinin 40

yaş ve üzerindeki kadınlardan oluşması, meme kanseri ile yaşlanma arasında pozitif bir ilişkinin varlığını açıklamaktadır (Winer ve ark., 2001; American Cancer Society, 2005). Yaşlanmayla birlikte meme kanseri gelişiminde ortaya çıkan artış, DNA tamir mekanizmasında ortaya çıkan bozulmalara bağlı olabilir (Winer ve ark., 2001; Silva ve ark., 2002). Ancak, Amerika ve İsveç gibi gelişmiş ülkelerde meme kanser riskinin 75 yaşlarına kadar dayanması ve Kolombiya'da ise riskin daha erken yaşlara düşmesi, yaşlanma dışında bazı diğer faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmektedir (Oldenburg ve ark., 2007).

2.1.4.2. Obezite, Diyet ve Fiziksel Aktivite

Postmenopozal dönemde bulunan kadınlarda dolaşımda bulunan östrojen hormonu birincil derecede yağ dokusunda üretilmektedir. Çok fazla yağ dokusuna sahip olmak, östrojen seviyesinde yükselişe ve muhtemelen meme kanserinin gelişmesine yol açmaktadır (American Cancer Society, 2005; Oldenburg ve ark., 2007). Bu nedenle, obezite; postmenopozal dönemde riski artırırken, menopoz öncesi dönemde herhangi bir artışa yol açmamaktadır. Normal vücut kilosundan fazla alınan her 5 kilonun meme kanseri olma riskini %8 oranında arttırdığı ifade edilmiş ise de, bazı araştırma sonuçları, olgunluk çağında fazla alınan kiloların risk yükselişine sebep olmadığını ortaya koymuştur. Yakın geçmişte Amerika Kanser Birliği tarafından yapılan bir araştırmaya göre, normal kadınlara oranla obez kadınların meme kanserinden ölme riski 1.3'den 2.1'e çıktığı ileri sürülmüştür (American Cancer Society, 2005; Oldenburg ve ark., 2007).

Bazı araştırmacılar, meme kanserine yakalanma riski ile diyetle bulunan bazı özel besinler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmış ve çalışma neticesinde, lifli gıdalar, başlıca vitaminlerin ve minarelerin meme kanser riskini önleyici etkileri kanıtlanamamışken, meyve ve sebzelerle zenginleştirilmiş bir diyetin meme kanseri riskini azalttığı rapor edilmiştir (Winer ve ark., 2001).

Meme kanseri gelişiminde yetersiz fiziksel aktiviteye sahip olmak ya da sedanter yaşamın da etkili olduğu düşünülmüştür. Menopoz öncesi kadınlarda mevcut fiziksel aktivitenin ovulasyon siklusunu etkileyerek meme kanseri riskini etkilediği ifade edilmiştir. Diğer yandan, postmenopozal kadınlarda östrojenin önemli bir kaynağı olan vücut yağ stoğu da fiziksel aktiviteyi etkilemektedir (Winer ve ark., 2001).

Bunların yanı sıra, ergenlik ve olgunluk çağında olan kadınlarda bulunan fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini %20 oranında azalttığı da ifade edilmiştir. Ergenlik ve olgunluk çağında ortaya çıkan bu etkinin, menarş başlangıcının ertelenmesi ve biyolojik olarak mevcut olan hormon düzeylerinin değişikliğe uğratılması ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (Oldenburg ve ark., 2007). Yakın geçmişte yapılan bir çalışma, düzenli fiziksel aktivitenin, yoğun yapıp yapılmamasına bağlı olmaksızın, menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskini azalttığını ortaya koymuştur. Bu koruyucu etkinin, yağ oranı düşük kadınlarda, hamile kadınlarda ve menopoz öncesi kadınlarda daha büyük olabileceği ileri sürülmüştür. Bu potansiyel koruma mekanizmasının altında nasıl bir mekanizmanın yattığı, enerji dengesi ve hormonlar üzerinde fiziksel aktivite ile ortaya çıkarılan yararlar rağmen, tam olarak anlaşılammıştır (American Cancer Society, 2005). Buna ilaveten, sedanter yaşam tarzı da bir risk faktörü olabilir. Bu faktör; kansere yatkınlığı olan mutasyon taşıyıcılarında ve meme kanseri öyküsü olan kadınlarda sistematik olarak değerlendirilmemişse de, sadece bir çalışmada, BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcıları arasında düzenli egzersiz yapmakla meme kanseri riskinin azaldığı ortaya konmuştur (www.cancer.gov).

2.1.4.3. Alkol ve Sigara Kullanımı

Aşırı alkol kullanımının da kanser riskini arttıran faktörler arasında yer aldığı ifade edilmiş ve günlük alkol kullanımı ile kanser oluşumu arasında herhangi bir ilişkinin varlığını ortaya koymak amacıyla çok sayıda bilimsel araştırmaların yapıldığı görülmüştür. Örneğin, günde 24 gr alkol kullanan kişilerde meme kanseri gelişme riskinin %21 olduğunun iddia edilmesi düşündürücüdür. Günlük tüketilen her 10 gr alkolün meme kanser riskini yaklaşık %10 oranında artırdığını ileri süren çalışmalar yanında, alkol tüketen BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında yapılan ve alkol tüketimi ile meme kanseri gelişme riski arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır. Çünkü meme kanserinin kalıtsal olan tipinde mutant genin etkisi çevresel faktörlere göre daha yüksektir (www.cancer.gov; American Cancer Society, 2005). Buna karşın, alkol tüketiminin, östrojen ve androjen seviyesini arttırmak suretiyle, meme kanseri riskini arttırdığını ileri sürenler de olmuştur (American Cancer Society, 2005). Başka bir çalışma sonucunda, alkol tüketimi sonucunda arttığı ifade edilen östrojen seviyesinin, yüksek miktarda alınacak folik asit ile

dengelenebileceğinin bildirilmesi ile alkol tüketiminden kaynaklanan sorunların başka bir boyutuna vurgu yapılmıştır (Winer ve ark., 2001).

Aktif sigara kullanımı ile meme kanseri arasında herhangi bir doğrudan ilişkinin varlığı henüz ortaya konamamış olmasına rağmen, sigara dumanına maruz kalmamış kadınlar ile aktif içici kadınlar üzerinde yapılmış sınırlı sayıda araştırma sonuçları, aktif içici kadınlarda meme kanseri olma riskinde artış olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, bu sonuçların hala tartışma konusu olduğu da bilinmektedir. Sigara içilmemesinin ve sigara dumanına maruz kalmaktan uzak durulmasının sayısız yararları olduğunu hatırlatan birçok makalenin bulunması da üzerinde durulması gereken bir bilgidir (American Cancer Society, 2005). Sigara dumanında 3000'den fazla; ki bunlardan 30'u karsinojenik olmak üzere, polisiklik aromatik hidrojen, aromatik aminler, tütün spesifik nitrozaminler gibi, kimyasal bileşiklerin bulunması, sağlığın korunup korunmaması hususunda ürkütücü ve korkutucu olmaktadır (Lei ve ark., 2002; Mitrunen ve Hirvonen, 2003). Doğrudan ya da pasif içicilik yoluyla akciğere alınan sigara dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar ilk aşamada P4501A1 (CYP1A1) şeklinde tanımlanan sitokrom enzimi tarafından, sonraki aşamada ise glutatyon S transferaz enzimi tarafından detoksifiye edilerek suda çözünebilir türevlere dönüştürülmektedir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların; meme hücreleri için ciddi bir mutajenik etkiye sahip oldukları ve yağ dokusu ile yakın ilişkide bulunma özelliği olan lipofilik bileşiklerinin de memede mevcut olan adipöz dokularında depo edilerek potansiyel tehlike taşıdıkları yönünde açıklamalarda bulunulmuştur (Hein ve ark., 2000).

2.1.4.4. Üreme ve Menstrual Öykü

Meme kanseri riski, erken menarş ve geç menopozla artmakta ve erken ilk hamilelikle düşmektedir. Bu sonuçlar; kompleks ve gen bağımlı olmasına karşın, bazı çalışmalar, BRCA1/BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında ortaya konan riskin mutasyon taşımayan kişilerden farklı olmadığını göstermiştir. Diğer yandan, hamilelik ve meme kanseri arasındaki ilişki çok kompleks görünmesine rağmen, ilk tamamlanan hamilelik yaşının meme kanseri riskini açıkça etkilediği anlaşılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; ilk hamilelikleri 30 yaşından sonra başlayan kadınların, ilk hamilelikleri 18 yaşından önce başlayan kadınlar ile karşılaştırıldığında 2

ile 5 kat daha fazla risk taşıdıkları anlaşılmıştır. Ayrıca, hiç doğum yapmamış kadınların, doğum yapan kadınlara göre, daha yüksek oranda meme kanserine yakalanma riski taşıdıkları da tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, 12 yaşından önce menarş olan, menapoz yaşı ilerlemiş olan, 30 yaşından sonra ilk hamilelik yaşayan ve az sayıda hamileliği bulunan kadınlarda, kendi vücutları için üretilen endojen üreme hormonları tarafından meme kanseri riskini etkileyebileceği de belirtilmiştir (www.cancer.gov; Winer ve ark., 2001; American Cancer Society, 2005). Ayrıca, menarşın 14 yaş ve yukarısı yerine, 12 yaşından önce başlamasıyla meme kanserine yakalanma riskinin %10 ila %20 oranı arasında değişeceği ve menopoza girmede gecikilen her yılın meme kanserine yakalanma riskini %3 oranında arttırdığı konusunda yorumlar da yapılmıştır (Oldenburg ve ark., 2007). Kadınlarda östrojene maruz kalma süresi ile meme kanserine yakalanma riski arasında bir ilişki bulunduğunun ortaya çıkarılması, söz konusu yorum ve sonuçları doğrular nitelikte bulunmuştur (Winer ve ark., 2001).

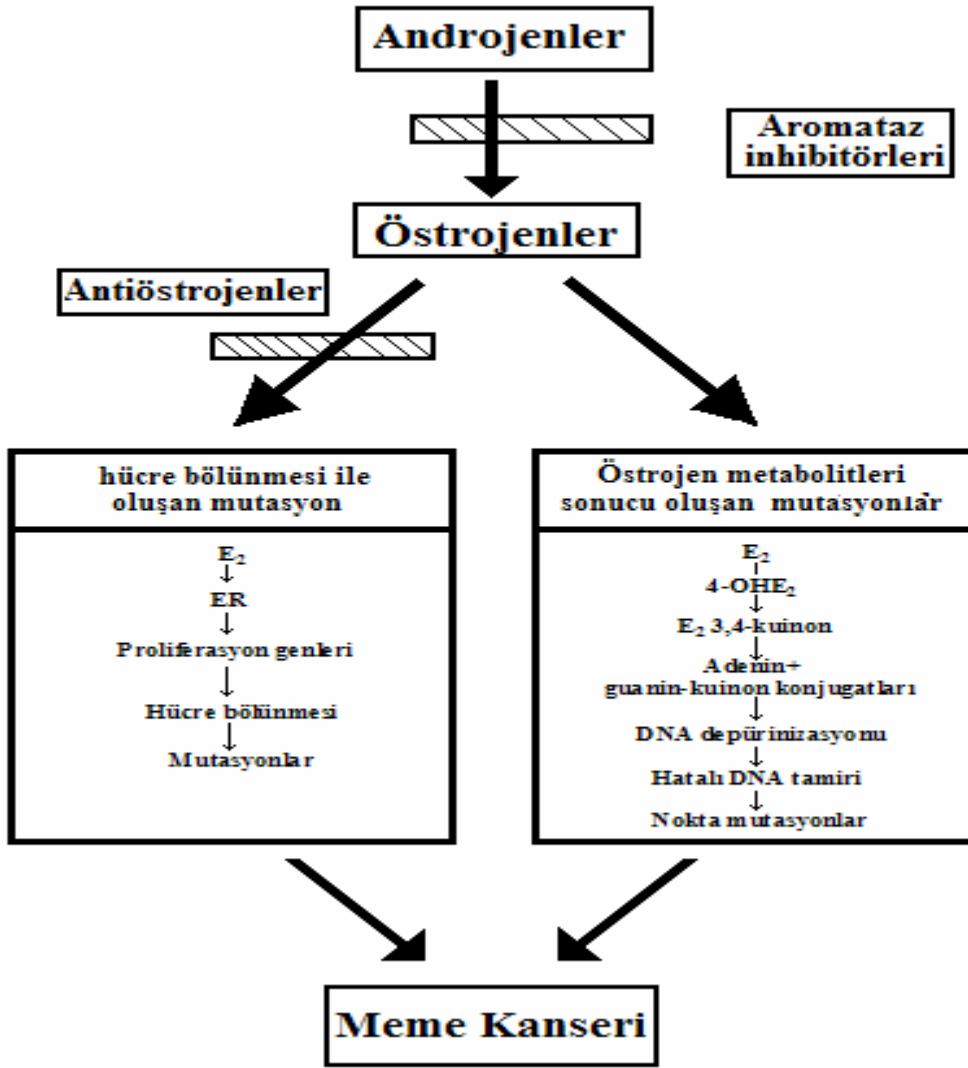
Normal meme bezi hücreleri süt verebilmek için, hamilelik sürecinde olgun meme hücrelerine dönüşerek farklılaşmaktadırlar. Farklılaşan hücreler; G₁ safhasında DNA onarımının yeterince yapılabilmesi için, uzun bir hücre siklusu yaşamaktadırlar. Meme kanserinin nedeninin; süt vermek için hazırlanan meme hücrelerinin, çoğalma, büyüme ve olgunlaşma döneminde mutasyona uğramaları olduğu farz edilmiştir (Winer ve ark., 2001). 35 yaşından önce histerektomi ya da overektomi geçiren kadınlarda ortaya çıkan erken menopozun, normal menopoza kıyasla, %60 oranında meme kanseri riskini azalttığı ifade edilmesi de dikkate alınması gereken bir bulgu olmuştur (Oldenburg ve ark., 2007).

2.1.4.5. Hormonal Faktörler

Vücutta doğal olarak sentezlenen östrojen çeşitleri; aromatik A halkasına, C-3 pozisyonunda fenolik hidroksil grubuna ve C-13 pozisyonunda da bir metil grubuna sahip hormonlardır. C-17 pozisyonunda hidroksil grubu taşıyan östradiol (E₂) ile C-17 pozisyonunda bir keto grubu taşıyan östron (E₁) adıyla bilinen iki çeşit östrojen hormonu bulunmaktadır. Meme dokusunda daha aktif olan hormon tipi ise östradioldür. Östrojen ve progesteron aktivitelerini ilgili reseptörlerine bağlanmak suretiyle

yürütmektedirler. Fakat, östradiolün östrojen reseptörüne bağlanma afinitesinin diğerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Mitrunen ve Hirvonen, 2003).

Endojen seks hormonlarının yükselen seviyesi ile ekzojen hormon kullanımının, postmenapozal kadınlarda meme kanser riskinin artışıyla ilişkilendirildiği daha önce ifade edilmişti. Epidemiyolojik çalışmalardan edinilen gözlemler; meme epitel dokusu hücrelerinin çoğalmasının progesteron ve östrojen hormonuyla ilişkili olduğunu göstermiş deneysel çalışmaları desteklemiştir (Oldenburg ve ark., 2007; Cui ve ark., 2008). Östrojen hormonu, genetik açıdan değişmiş meme hücrelerinin normal hücrelere göre daha hızlı bölünmelerini uyararak, tümör gelişim sürecini yönlendirmektedir (Dhillon ve ark., 1995). Östrojen hormonunun kansere yol açtığını açıklayan iki farklı mekanizma önerilmiştir. Bunlardan biri; reseptöre bağımlı hormon aktivitesidir, ki bu, genellikle kanserleşmeye yol açan genetik hasarların birikimiyle ortaya çıkmış olan nedenler sayesinde hücresel çoğalmanın uyarılmasını sağlayan mekanizmadır. İkincisi de, özelde hidrosillenmiş östrojenler gibi, östrojen metabolitlerinin potansiyel genotoksik aktivite göstermeleri olmuştur (Oldenburg ve ark., 2007)(Şekil2).



Şekil 2: Meme kanserinin oluşumuna neden olan östrojen hormonunun 2 farklı etki mekanizması ile ilgili şematik görünüm (Ergül'den, 2006)

Yüksek konsantrasyonlardaki seks hormonlarına uzun süre maruz kalmanın, meme kanseri riskini arttırdığı, meme kanserinin gelişimine neden olduğu ve özellikle 17β -östradiol, östron, östriol ve etinil östradiol gibi östrojenlerin değişik tip kromozomal anomalilerinin ortaya çıkmasını uyardığı belirtilmiştir (Kayıkçioğlu ve ark., 2000).

2.1.4.6. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve Oral Kontraseptifler (OK)

Tüm ifade edilenlerin yanı sıra, kombine edilmiş hormon kullanımının da meme kanseri riskini artırdığı ileri sürülmüştür (American Cancer Society, 2005). Östrojen replasman tedavisinin postmenapozal kadınlar için önemsenen derecede yararları olsa da, tedavinin uzun süre devam ettirilmesinin meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. Hormon replasman tedavilerinin yoğun analizleri; hormon tedavisi ile meme kanseri oluşumu arasında küçük ama anlamlı bir ilişki ortaya koymuştur. Ayrıca, endojen östrojen ve progesterona maruz kalma süresi ve hormon replasman tedavisiyle ilişkili olan hormonal metabolit ya da faktörlerin, genel olarak diğer premalignant ve genetik faktörlerle kıyaslandığında, küçük de olsa meme kanseri riskini artırma yeteneğinde oldukları rapor edilmiştir (Kayıkçioğlu ve ark., 2000; Winer ve ark., 2001; Bradbury ve Olopade, 2007). Diğer yandan, hormon replasman tedavi uygulamalarında ve oral kontraseptifler formunda ekzojen hormonların meme kanseri oluşturma etkileri ile ilgili olarak yoğun araştırmaların yapılması da dikkate değer olmuştur. Bu araştırmalar; söz konusu riskin, hormonun devamlı kullanılması ile kullanım süresine bağlı olarak artış gösterdiğini açıkça ortaya koymuş ve bu araştırmanın bulguları ile endojen hormonları yüksek olan postmenapozal kadınlarda, endojen hormon seviyesi düşük olan kadınlara göre, meme kanseri gelişme riskinin daha büyük olduğunu saptayan diğer çalışmaların bulguları arasında uyumluluk olduğu anlaşılmıştır. Yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalar; östrojen-progestin kombinasyonu ile tedavi edilen kadınlarda, sadece östrojen hormonu ile tedavi edilen kadınlara göre, anlamlı bir risk olduğunu göstermiştir. Buna karşın, yakın geçmişte yapılan bazı çalışmalarda ortaya konan bulgularla; hormon replasman tedavisi alan kadınlarda meme kanserinde risk artışının daha çok histolojik uygunluktan kaynaklanabileceğinin ileri sürülmesi ilginç olmuştur (Winer ve ark., 2001). Oral kontraseptif ilaçlar ile ilgili olarak yapılmış çalışmalar; söz konusu ilaç ya da hormonların uzun süre kullanılması durumunda, meme kanserinde az da olsa küçük bir risk olduğunu ortaya koymuş ve bu riskin kısa süreli bir etki olduğuna vurgu yapılmıştır (www.cancer.gov). Fakat, bazı çalışma sonuçlarının, oral kontraseptif ilaçlarla tedavi edilen kadınlarda meme kanseri riskinin arttığına dair inandırıcı bilgiler ortaya koymamış olması ile konunun hala tartışma yaratan bir boyutta sürdüğünü göstermiştir (Winer ve ark., 2001).

2.1.4.7. Radyasyona Maruz Kalma

Kalıtısal kanser oluşturan şartlara benzer olarak, meme kanserli hastalardan bazılarının iyonize radyasyona maruz kalan hücrelerinde kromozom hasarlarını oluşturan artmış bir duyarlılığın olduğu gösterilmiş ve meme kanserli kadınlarda radyasyon uyarımıyla oluşan DNA hasarlarının onarımında yetersizlik olduğu saptanmıştır (Trenz ve ark., 2003). Konuyla ilgili ilk bulguların; BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarının ve cinsiyet hücre soyunda ATM ve TP53 mutasyonu bulunan kişilerin radyasyona aşırı duyarlılık gösterdiklerini ve bu duyarlılığın artışı ile kanserleşme arasında önemli bir ilişkinin varlığını ortaya koyduğu anlaşılmıştır. BRCA1/2 mutasyon taşıyıcıları heterozigot olduklarından, sadece normal gen kopyasının bir somatik mutasyonla bozulmasından sonra, radyasyona duyarlılık meydana gelebilmektedir (www.cancer.gov). İyonize radyasyon, kromozomlar üzerinde hasar oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu özelliği ile güçlü bir mutajen ve klastojenik bir ajan olarak, DNA'da fosfodiester bağlarının kırılmasına sebep olmaktadır. İyonize radyasyon, mitotik ve mayotik hücre bölünmelerinin herhangi bir safhasında kromozom kırıklarına sebep olabilmektedir. Bir kromozom kırığının, doğrudan bir iyonun veya bir iyon kümesinin kromozomun herhangi bir kısmına çarpmasıyla oluştuğuna inanılmaktadır (Erol ve ark., 2001). Nükleer patlamalardan sonra ortaya çıkan ikincil derece iyonize radyasyonun ve tıbbi tanı ve tedavi amacıyla kullanılan iyonize radyasyonun meme kanser riskini artırdığı rapor edilmiştir (Winer ve ark., 2001). Hiroşima ve Nagasaki'ye atılan atom bombaları nedeniyle radyasyona maruz kalmış kadınların uzun süre takip edilip değerlendirilmesi ile özellikle puberte çağında bulunan kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmesi, radyasyonun kalıcı etkilerinin sağlık için ne kadar tehlikeli olduğunu ortaya koymuştur (Oldenburg ve ark., 2007).

2.1.4.8. İyi Huylu Meme Hastalıkları ve Mamografik Dansite

Bazı benign lezyonlar; memenin aynı bölgesinde daha sonra oluşacak herhangi bir invazif meme kanserinin ve ilksel lezyonların risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (Oldenburg ve ark., 2007). Meme lezyonlarından iyi huylu olanlar proliferatif ya da nonproliferatif olarak sınıflandırılmışlardır. Nonproliferatif hastalık meme kanseri riskini arttırmazken, atipik olmayan proliferatif hastalık ise az oranda yükselmiş bir risk ortaya çıkarmaktadır (Winer ve ark., 2001). Ciddi atipik epiteliyal hiperplaziye sahip

kadınlar, memelerinde herhangi bir proliferatif değişiklik görülmeyen kadınlara oranla 4-5 kat daha fazla meme kanseri geliştirme riski taşırlar. Diğer yandan, hem atipik epiteliyal hiperplaziye ve hem de ailesel meme kanseri öyküsüne sahip kadınların meme kanserine yakalanma riskinin 9 kat daha fazla olduğu ifade edilmiştir (Oldenburg ve ark., 2007; Bradbury ve Olopade, 2007).

2.1.4.9. Aile Öyküsü ve Genetik Yatkınlık

Meme kanserinin gelişiminde önemli rol alan risk faktörlerinden biri elbette ki aile öyküsü olmaktadır. Meme kanseri öyküsüne sahip kadınların birinci ve ikinci derece akrabaları arasında riskin eşit olmadığı saptanması şaşırtıcı olmuştur (Roy ve ark., 2000). Herhangi bir bireyde ve onun aile üyelerinin bazılarında erken yaşta kanserin teşhis edilmesi, ailede kansere yatkınlığın bulunduğunu ifade etmektedir (McKelvey ve Evans, 2003). Meme kanseri ile ilgili pozitif bir aile öyküsüne sahip olmak, kanser riskinin arttığının açık göstergesi olarak değerlendirilir. Hatta, kanser hastaların birinci derece akrabalarında bu riskin iki kat artış gösterdiğinin saptanması, bu ilişkinin dikkatten kaçırılmamasını zorunlu kılmaktadır (Oldenburg ve ark., 2007).

Kalıtsal meme ve over kanserleri ile ilgili yüksek dereceden risk taşıyan iki aday genin tanımlandığı uzun süredir bilinmektedir. Bu genler; kısaca BRCA1 ve BRCA2 formatlarıyla tanımlanıp literatüre dahil edilmişlerdir (Beckmann ve ark., 2007). Eğer, bir aile üyesininin BRCA1 ya da BRCA2 gen mutasyonu testi pozitif çıkarsa, tüm birinci derece aile üyelerinin her birinin aynı mutasyonu taşıma riski %50 civarında olacak ve ikinci derece üyelerde bu risk %25 ve diğer akrabalarda giderek düşüş gösterecektir (McKelvey ve Evans, 2003). Bir dizi delilden ortaya çıkarılan verilere göre, BRCA genlerinden başka diğer bazı sorumlu genlerin de bulunduğu ve BRCA gen mutasyonlarının ailesel riskin sadece küçük bir kısmından, yani %25'ten daha az bir riskten sorumlu tutulduğu rapor edilmiştir (Bradbury ve Olopade, 2007).

Meme kanserine yatkınlık oluşturan genleri 2 grup altında toplamak mümkündür (Tablo 1).

a) Meme kanserine yatkınlıkta yüksek risk oluşturan genler; meme kanseri geni 1 (BRCA1), meme kanseri geni 2 (BRCA2), Li- Fraumeni sendromu geni (TP53), Peutz-Jeghers sendromu geni (LKB/STK11), Cowden sendromu geni (PTEN) ve E-caderin genidir (CDH1).

BRCA1 ve BRCA2 genleri arasında herhangi bir homoloji bulunmamasına rağmen, bu iki gen arasında rastlantısal paralel özelliklerin tespit edilmiş olması ilgi çekicidir. Her iki gen de DNA dizisi bakımından oldukça büyük genlerdir. BRCA1 geni; 22 ekzondan oluşmakta, yaklaşık 100 kb. genomik DNA içermekte ve 1863 amino asidi kodlamaktadır. Buna karşın, BRCA2 geni; 27 ekzondan oluşmakta, 70 kb. genomik DNA içermekte ve 3418 amino asidi kodlamaktadır. Bu genlerin ikisi de; insanda her zaman olmak kaydıyla, testislerde, overlerde ve timus bezinde yüksek oranda sentez edilmektedirler. Bilinen diğer tümör baskılayıcı genlerin aksine, bu genler, birkaç küçük domain haricinde, benzer özellikleri bakımından türler arasında çok zayıf olarak korunmuşlardır. Bu genlerin her biri, görev itibarıyla koruyucu özellik gösterdiklerinden genel anlamda koruyucu genler şeklinde tanımlanmışlardır (Oldenburg ve ark., 2007). Koruyuculuk görevi üstlenmiş olan bu genler; DNA hasarının algılayıcıları olarak davranır ve DNA onarım işlevine doğrudan katılmaktadırlar (Bradbury ve Olopade, 2007; Oldenburg ve ark., 2007). Genomun korunmasını sağlamakla görevli olan bu genlerin inaktivasyona uğraması, diğer genetik hasarların birikerek, genetik kararsızlığa yol açmaktadır. Değişik hastalık öykülerine sahip ailelerin değerlendirilmesi neticesinde; BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyan 70 yaşındaki kişilerde ortalama meme kanseri riskinin %84 ile %85 arasında ve over kanser riskinin de %27 ile %63 arasında değiştiği belirlenmiştir. BRCA1 ve BRCA2 genlerinin her birinin gen dizilerinde ortaya çıkan mutasyonların pozisyonlarının da anlamlı olduğu ve bu pozisyona göre kanser riskinin arttığı ya da azaldığı ifade edilmiştir. Örneğin, BRCA1 geninin merkezinde ya da merkeze yakın bölgelerinde herhangi bir mutasyon taşıyan kadın, bu bölgenin dışında bir mutasyon taşıyan kadına göre, daha az oranda meme kanseri riskine sahip olmaktadır. Diğer yandan, tümör baskılayıcı genlerin ailesel neoplazmalarla yakından ilişkili olduğu anlaşıldıktan sonra, bir tümör baskılayıcı gen olan TP53 geninin Li-Fraumeni Sendromundan (LFS) sorumlu aday gen olduğu düşünülmüştür. Bu gen içinde oluşan inaktif mutasyonların sporadik osteosarkomlar, yumuşak doku sarkomları, beyin tümörleri, lösemiler, meme ve akciğer kanserleri ile yakından ilişkisi olduğu saptanmıştır (Oldenburg ve ark., 2007).

Tablo 1: Meme kanserinin gelişiminden yüksek derecede sorumlu olduğu bilinen gen listesi ve görevleri (Tablo, Oldenburg ve ark'dan (2007) alınıp modifiye edilerek hazırlanmıştır)

GEN	YERLEŞİM YERİ	GEN VARYANTI	SENDROM	GÖREVİ	TAŞIYICILIK DURUMU	GEN SIKLIĞI	MEME KANSERİ RİSKİ
BRCA1	17q21	Multiple	Kalıtsal Meme Kanseri	DNA tamirinde, protein mevcudiyetini korumada, yeniden kromatin modeli oluşturmada ve hücre siklusunda nokta kontrolünü yapmayı sağlamaktadır	Heterozigot	Nadir	Yaşam boyunca risk %46 - %85
BRCA2	13q12	Multiple	Kalıtsal Meme Kanseri	Homolog rekombinasyon boyunca DNA'daki çift zincir kırıklarını onarmakla görevli olduğu sanılmaktadır	Heterozigot	Nadir	Yaşam boyu risk %43 - %84
TP53	17p13.1	Multiple	Li-Fraumeni Sendromu	Üst üste binmiş bir çok hücrenel yolla ilişkili olup başta DNA onarımı, apoptozis ve hücre döngüsü olmak üzere, homeostazis ve hücre çoğalması gibi olayları kontrol eden bir protein kodlar	Heterozigot	Nadir	45 yaşına kadar risk %28 - %56
PTEN	10q23.3	Multiple	Cowden Sendromu	Tümör baskılama görevi yapar	Heterozigot	Nadir	Yaşam boyunca risk %25 - %50
LKB/STK 11	19p13.3	Multiple	Peutz-Jegher Sendromu	Tümör baskılama görevi yapar	Heterozigot	Nadir	Yaşam boyunca risk %29 - %54
CDH1	16q22.1	Multiple	HDGC Sendromu	Olgun protein üretimi, hücre hücre adezyon molekülleri ailesinden olup temel hücre farklılaşması ile normal epitel dokunun oluşmasında temel bir rol almaktadır	Heterozigot	Nadir	Yaşam boyunca risk %20 - %40

Tablo 1'in devamı: Meme kanserinin gelişiminden orta ve düşük derecede sorumlu olduğu bilinen gen listesi ve görevleri (Tablo, Oldenburg ve ark'dan (2007) alınıp modifiye edilerek hazırlanmıştır)

ATM	11q22-23	Multiple	Ataksia Telangiectasia	Bu gen tarafından kodlanan ATM proteini, DNA çift zincir kırıkları hakkında duyarlılık göstererek kırığın mevcudiyetini ortaya koymada merkezi bir rol oynar	Heterozigot	Orta	Göreceli risk 2,2
TGFB1	19q13.1	Tek nükleotid polimorfizmi (C-509T) ve T-29C (L10P)	----	TGFB çoklu fonksiyonu olan bir peptid olup bir çok hücre tipinde proliferasyon, farklılaşma ve diğer fonksiyonların kontrol edilmesinde rol almaktadır	Homozigot T Homozigot C	Sık Sık	OR: 1,25 OR: 1,21
CASP8	2q33-34	G-1192C G-1192C	----	Kaspazlar hücrel apoptozisi yönetmek bakımından önemli proteinlerdir. Ölüm reseptör bağımlı apoptozis, ölümü uyaran kompleks sinyali oluşturan ölüm reseptörleri, başlatıcı olmanın yanı sıra adaptör proteinleri olarak da görev yapan kaspaz 10 (CASP10) ve kaspaz 8 (CASP8) ile başarılmaktadır	Heterozigot Homozigot H	Sık Orta	OR: 0,83 OR: 0,58
CASP10	2q33-34	G-1228A	----		Heterozigot	Sık	OR: 0,62
CHEK2	22q12.1	1100delC	----	Hücrenin G2 kontrol noktasında DNA'da oluşabilen hasarların onarımında önemli rolü olan bir kinaz proteindir. ATM aracılığıyla fosforile edildiğinde aktive olur ve aktive edilen bu gen de diğer hücre döngüsüne ait anahtar proteinleri fosforile eder, ki buna, BRCA1 ve P53 geni de dahildir	Heterozigot	Orta	Göreceli risk 2

b) Meme kanserine yatkınlıkta düşük risk oluşturan genler; Eğer, aileler mendeliyen örneklerle uyum gösteren kalıtım kalıplarına uyan, örneğin dominant, resesif ve X'e bağlı gibi, bir hastalık taşıyorlar ise bu hastalık kalıtsal kanser olarak tanımlanır. Eğer, aile öyküsü kalıtsal bir eğilimi desteklemekte ise, fakat kanserlerin sayısı yeterince açıklayıcı değilse, böyle aileler ailesel bir kansere sahip olarak tanımlanırlar. Kaldı ki, tanımlanan çok sayıdaki kalıtsal meme kanserinin altında spesifik genetik değişikler olduğu tanımlanmıştır (Bradbury ve Olopade, 2007). Diğer yandan, kalıtsal meme kanserinin, tüm kanser olgularının sadece %5'i ile %10'unu oluşturduğu ve halihazırda tanımlanmış sorumlu genlerin yaklaşık %25'inden azının kalıtsal meme kanserinden sorumlu olduğu ifade edilmiştir. Kalıtsal meme kanserinden sorumlu başka genlerin de olduğu ve fakat bunların henüz tanımlanmadığı da bildirilmiştir (Mincey, 2003; Bradbury ve Olopade, 2007; Beckmann ve ark., 2007). Yakın zamanda yapılan kapsamlı değerlendirme çalışmaları; meme kanseri riski ile ilişkili olduğu varsayılan; bazı allel varyantlar, FGFR2 (Fibroblast growth faktör reseptör2), TNRC9 (Thymocyte selection- associated high mobility group box 9), MAP3K1 (Mitogen-activated kinase kinase kinase 1), LSP1 (Lymphocyte-specific protezin), CASP8 (caspase 8) ve TGFβ1 gibi genler hakkında önemli kanıtlar ortaya koymuştur. Bazı küçük istisnalar dışında, bu varyantlar aracılığıyla oluşan mekanizmanın meme kanserine nasıl yol açtığı ise tam olarak bilinmemektedir. Fakat, bu tür çalışmaların, meme kanseri olma riski yüksek olan bireylerin tespitinde yararlı sonuçlar vereceği vurgulanmıştır (Polyak, 2007).

2.1.5. Meme Kanserinde Sitogenetik Değişimler

Araştırmalar; tümörlerin bir kısmında tekrarlayan sitogenetik değişiklikler olduğunu ortaya koymuş ve insan meme kanserlerinin henüz özgün bir karyotipik değişikle ilişkilendirilemediği ifade edilmiştir. Bazı başka araştırmalar ise belirli kromozomların rastgele olmayan değişikliklere uğradığını bildirmiştir. Araştırılan hastaların çoğunda farklı kromozomal değişiklikler ya da anomaliler görülmüş ve bu anomali ya da değişiklikler arasında en yaygın görüleni 1. ve 16. kromozomlardaki değişiklikler ya da anomaliler olmuştur. Özellikle 1. kromozomun q kolunda meydana gelen artış ya da duplikasyonlar ile 16. kromozomun q kolunda meydana gelen kayıp ya da delesyonlar önemli ve ilginç bulunmuştur (Dutrillaux ve ark., 1990). Başka bir

çalışma ile saptanan kromozomal anomaliler arasında der (1;16) şeklindeki kromozom anomalisinin en yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir. Bu anomali ya da değişiklik; 1. kromozomun q kolunda ya da uzun kolunda kısmi bir trizomiyi ve 16. kromozomun q kolunda ya da uzun kolunda da kısmi bir monozomiyi ifade etmektedir (Heim ve Mitelman, 1995). Meme kanserli hastalarda görülen diğer anomalilerden 17. kromozomun kısa kolundaki delesyon ile 7p, 4p, 13, 6q, 8p, 9p, 11p, 11q 'da görülen kısmi delesyonlar ve 8q'da görülen duplikasyon önem arz etmiştir. Fakat, bu kromozomal anomali ya da değişiklikler arasında özellikle 1. ve 16. kromozomlardaki anomalilerin erken safhada birincil derecede, diğer kromozomal anomalilerin ise daha sonraki safhalarda ikincil derecede oluşmaları da dikkate değer diğer bir bulgu olmuştur (Dutrillaux ve ark., 1990). Bu anomaliler yanında, meme kanserli hasta grubunda kompleks karyotiplere de rastlanmış ve ayrıca bir hastada da del(1)(q11q12) şeklinde bir delesyon saptandığı bildirilmiştir (Ferti-Passantonopoulou ve ark., 1987; Trent ve ark., 1993). Zhang ve arkadaşları tarafından (1989) 3. kromozomun p kolunda saptanmış olan ve del(3)(p12p21) şeklinde formüle edilen delesyonun meme kanserlerinde tekrarlayan primer bir değişiklik olduğu hakkında ilgi çeken bilimsel görüşler de ileri sürülmüştür (Pandis ve ark., 1993).

2.1.6. Meme Kanserinin Tanısı

Bir çok bilim otoritesi, meme kanseri küçük ve lokalize durumdayken teşhis edilecek olursa, bu kanserlerin çoğunun başarılı şekilde tedavi edilebileceğinde görüş birliğine varmışlardır (Livingston ve ark., 1983). Kanserin erken tanısı, kanserle mücadeleyi kolaylaştırmakta ve günümüzde meme kanserinin erken tanısında kullanılan en etkin yöntemin de mamografi yöntemi olduğu belirtilmektedir (Gülsün ve ark., 2002).

2.1.6.1. Mamografi

Mamografi; düşük doz radyasyon uygulanarak memenin iç yapısının doğal ve anormal özelliğini gözlemlemeye izin veren bir tanı yöntemidir. Mamografi, yüksek oranda doğru tanı koysa da, diğer tıbbi testlerde olduğu gibi, tam olarak doğruyu da yansıtmayabilir (American Cancer Society, 2005). Toplum bazında erken mamografi taraması yapıldığında, toplum sağlığının önemli bir sorunu olan meme kanserinden

ölüm oranı %30 oranında azaltılmış olmaktadır. Mamografik taramalarında sıkça görülen kalsifikasyonlar; hastalığın mevcudiyetini değil, çoğunlukla benign değişimlerin var olduğunu ifade etmektedir. Ancak, özellikle 1 mm'den küçük görülen kalsifikasyonlar, erken meme kanserinin en duyarlı ya da en tipik mamografik bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, in situ karsinomların %70'i sadece mikrokalsifikasyonlar aracılığıyla ortaya çıkarılmakta ya da teşhis edilmektedir (Gülsün ve ark., 2002).

2.1.6.2. Meme Kanserinin Tanısında Kullanılan Genetik Testler

Genel popülasyonda hastalık semptomları göstermeyen bireylerde kalıtsal meme kanserini önceden belirleyen bir testin yapılması önerilmemektedir. Fakat, kalıtsal meme kanserinin ailesel karakteristiklerini gösteren bireylerde veya bu özelliğe sahip bireylerde bu testin uygulanması yararlı sonuçlar vermektedir. Böyle bir değerlendirmeyi dikkate alan Amerikan Klinik Onkoloji Birliği; sadece,

- 1) Kanserin kalıtsal riskini destekleyen bir aile öyküsü ile bir birey mevcutsa,
- 2) Bir genetik testle uygun şekilde bir yorum ortaya koyuyorsa,
- 3) Mevcut sonuçlar, kişi ve ailenin teşhisine, medikal tedavisine ve cerrahi tedavisine yardım sağlayacaksa, genetik bir testin yapılmasını önermektedirler (Bradbury ve Olopade, 2007).

2.1.7. Meme Kanserinin Tedavisi

Hastanın yaşı, özellikleri, riskleri ve tedavi protokolleri ile ilgili yararlar, kanserin biyolojik karakteristiği ile optimal tedaviye uygun safha değerlendirildikten sonra, hasta ve doktoru birlikte tedavi kararı alabilmektedirler. Meme kanserli kadınların çoğu benzer tip cerrahi tedaviye alınırlar. Cerrahi tedavi ise sıklıkla diğer tedavi yöntemlerinden olan monoklonal antikor tedavisi, hormonal tedavi, kemoterapi ve radyasyon terapisi gibi diğer tedavi yöntemleri ile birlikte yürütülmektedir (American Cancer Society, 2005; Ely ve Vioral, 2007).

2.1.7.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserli kadınların çoğuna, diğer herhangi bir tedavi uygulamasına başlanmadan önce, cerrahi tedavi uygulanmaktadır (Ely ve Vioral, 2007). Cerrahi tedavinin amacı, öncelikle meme ve lenf nodlarından kanserli dokunun çıkarılmasıdır. Meme koruyucu tedavi, evre I ve II meme kanserli kadınların çoğu için uygun primer tedavidir ve memeyi korumakla birlikte, total mastektomi ve aksiler diseksiyonuna eşdeğer bir sağ kalım sağlamasından dolayı tercih edilmektedir (Parlak ve Gemici, 2004).

2.1.7.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi; yüksek enerjili ışınları ya da parçacıkları kullanılmak suretiyle, cerrahi tedavi ya da uygulamadan sonra göğüs duvarı, koltukaltı ve meme bölgesinde kalmış kanser hücrelerinin tahrip edilmesi esasına dayanmaktadır (American Cancer Society, 2005; Ely ve Vioral, 2007). Klinik çalışma sonuçları, mastektomi ve kemoterapiden sonra, radyasyon tedavisi uygulandığında, lenf nodu pozitif olan kadınlarda yaşam süresinin uzamakta olduğunu ortaya koymuştur (American Cancer Society, 2005).

2.1.7.3. Kemoterapi

Kemoterapi yada ilaçla tedavi; diğer uzak organlara kadar yayıldığı bilinen veya bilinmeyen kanser hücrelerinin, kan dokusuna ilaç vermek suretiyle, bu hücrelere ulaşılıp onların buldukları yerde öldürülmesi uygulaması olarak ifade edilmektedir. Başka bir ifade ile tanımlamak gerekirse, ilaçla kanserin tedavi edilmesi anlamına gelen kemoterapi, kanser hücrelerinin bölünmesinin ve gelişmelerinin durdurulmasını ve öldürülmesini, sağlamaktadır (Ely ve Vioral, 2007). Tanımlamalardan açıkça anlaşıldığı gibi, kemoterapi; tümör ya da kanser hücreleri küçük ve gelişme dönemlerinde bulduklarında uygulandığında, daha yararlı ve başarılı bir tedavi yöntemi olmaktadır. Kemoterapi, tümör küçük ve gelişme sürecinde olduğu zaman çok yararlı olmaktadır. Çünkü, hızlı gelişen tümörler, hücreleri bölünmekte olduğundan ve antineoplastik ilaçlara duyarlılık gösterdiğinden, kemoterapi ile yıkılmaya daha müsaittirler (Silva ve ark., 2002). Meme kanserli hastalara uygulanan kemoterapi, tipik olarak 2-3 haftayı

içeren dönemler halinde daha önce kararlaştırılan 2 ya da 3 kemoterapik ilacın birlikte uygulanmasına dayanan bir tedavi olmaktadır (Ely ve Vioral, 2007). Birçok kimyasal ajan ya da ilacın bir arada kullanılması; değişik mekanizmalarla sinerjistik etkilerin artmasına yol açılması, ilaç duyarsızlığının azalması ve muhtemel toksik etkilerin minimuma indirilmesinin sağlanması nedeniyle tercih edilmektedir (Brown ve ark., 1988; Ely ve Vioral, 2007).

2.1.7.3.1. Alkilleyici İlaçlar

Alkilleyici ilaçlar; hücrelerin bölünme siklusuna bağlı kalmadan hücreler hangi siklusta bulunursa bulunsun etki gösterebilen, normal hücreleri belirli düzeyde olumsuz olarak etkileyebilen, G1 ve S dönemlerinde ise diğer dönemlerde yaptığı etkilerden daha fazla etki göstererek hücrelerin yaşamlarını sınırlayan ilaç grubunda yer alırlar. Hücreler; bu ilaçlarla temas halinde olduklarında özellikle, G1 ve S fazlarında daha fazla duyarlılık göstermektedirler (Türker ve Kayaalp, 2002). Görüldüğü üzere, alkilleyici ilaçlar; çoğalma ve dinlenme safhalarında bulunan hücreleri ayırt etmeden etki göstermekte ve ancak hızlı bölünen hücrelere karşı yüksek düzeyde toksik etkili olabilmektedirler. İlaçların bu özellikleri dikkate alınarak, lenf ve solid tümörlerin tedavisinde diğer kimyasal ilaç ya da ajanlarla birlikte kullanılmaları gerekli görülmektedir. Bu ilaçlar, yukarıdaki özelliklere ilave olarak, aynı zamanda mutajenik ve karsinojenik etkiler de göstermektedir. İlaçların bu olumsuz etkilerinden dolayı, tedavi edilen hastalarda ikincil bir kanser türü olan lösemi gelişmektedir (MyCek ve ark., 1998). Alkilleyici ilaç ya da ajanların çoğu; kanser hücrelerinde sürdürülen metabolik reaksiyonlar sırasında etilenimonyum türevlerine dönüşür ve bunlar da pozitif yükü taşıyarak karbonyum türevlerini oluştururlar. Hücrede oluşan karbonyum iyonları ise güçlü elektrofilik özellikleri olan reaktif metabolitler olduklarından, negatif yükü taşıyan nükleik asitlerin; ki özellikle DNA'nın ve diğer makromoleküllerin, içerdiği amino, fosfat, tiyol, hidroksil, imidazol ve karboksil gibi nükleofilik grupları ile kovalent bağlar ile bağlanarak geri dönüşsüz bir yapı oluştururlar. Böylece, bu metabolitler bağlandıkları molekül ya da molekülleri alkilemek suretiyle normal fonksiyon görmelerini tamamen engellerler. Antineoplastik etki yaratan aktif metabolitler, hücrenin DNA molekülüne kovalent bağla bağlanıp görev yapmalarını sınırlandırır. Örneğin, monofonksiyonel ilaçlar, DNA molekülüne bir noktadan

bağlanırlarken, alkilleyici kanser ilaçlarının çoğu bifonksiyonel niteliğe sahip olduklarından DNA çift zincirine iki noktadan bağlanabilmektedirler. Eğer, alkilleyici ajan ya da ilacın bağlandığı iki nokta da çift zincirin her biri üzerinde bulunuyorsa, buna; zincirler arası (interstrandal) bağlanma, eğer, iki bağlanma yeri aynı zincir üstünde bulunursa buna da zincir içi (intrastrandal) bağlanma denmektedir. Bazen bu bifonksiyonel ilacın ya da hücredeki reaksiyonları sonucu oluşan reaktif metabolitinin bağlandığı noktalardan biri DNA üzerinde, diğeri de histon proteini üzerinde yer alırsa bir nükleofilik grup oluşur ve DNA-protein bağlanması sağlanır. İster, monofonksiyonel bir ilaç DNA'ya bağlansın, isterse, bifonksiyonel bir ilaç DNA'ya bağlansın, meydana gelen alkilleme DNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu engeller. İlaçla tedavi sürecinde oluşan karbonyum veya alkilleyici ilaçlardan oluşan reaktif metabolitlerin sıklıkla DNA molekülündeki guanin nükleotidinin 7. azot atomuna bağlandığı saptanmıştır (Chabner ve ark., 2001; Türker ve Kayaalp, 2002; Rang ve ark., 2007).

2.1.7.3.2. Antimetabolit İlaçlar

Antimetabolitler; yapısal açıdan normal hücre bileşenlerine benzemelerine rağmen, genellikle pürin ve pirimidin nükleotid öncülerinin sentezini engelleyip DNA ve RNA sentezinde önemli rol alan pürin ve pirimidin nükleotidlerinin yerine yerleşmede bu nükleotidlerle rekabet içinde olup olumsuz etkiler yaratan ilaç grubudur. Bu ilaçlar, en güçlü sitotoksik etkiyi hücrenin S fazında göstermektedirler (MyCek ve ark., 1998). Bunlar, hücre siklusunu etkileyen ilaçlar olduklarından, çoğalma oranı yüksek olan tümör çeşitlerine karşı olumlu etkiler oluşturabilmektedirler. Antimetabolitler; folik asit antimetabolitleri, purin antimetabolitleri ve pirimidin antimetabolitleri şeklinde 3 alt gruba ayrılmıştır (Chabner ve ark., 2001; Türker ve Kayaalp, 2002; Rang ve ark., 2007).

2.1.7.3.3. Mikrotübül İnhibitörleri

Mitoz iplikçığı, hücre iskeletinin bir parçası olup tüm ökaryotik hücrelerde sitoplazmada oluşan hücre içi hareketlerin yerine getirilmesi için gerekli olan özel bir protein organizasyonu olarak bilinmektedir. Mitoz iplikçığı, bölünmekte olan bir hücreden iki yeni yavru hücre oluşurken, DNA'nın yeni oluşan iki hücreye eşit şekilde taşınmasını sağlayan tübülün proteininin organizasyonundan meydana gelmiş mikrotübül organizasyonudur. Kanser tedavisinde kullanılan kolşisin ve benzeri ilaçlar,

bazı bitki özütlerinden temin edilmekte ve hücre ile temas sağlandığında hücre mikrotübüllerinin depolimerizasyonuna sebep olup polimerizasyon ve depolimerizasyon arasındaki dengeyi bozarak, kanser hücresinin bölünmesine engel olmaktadır (MyCek ve ark., 1998). Sonuçta bu organizasyon, hücre bölünmesini metafaz safhasında durdurarak, sürekli bölünme karakteri kazanmış kanser hücrelerinin ölmelerine neden olmaktadır (Chabner ve ark., 2001; Türker ve Kayaalp, 2002).

2.1.7.3.4. Sitotoksik Antibiyotikler

Sitotoksik etkilerini DNA fonksiyonlarını bozmak suretiyle gerçekleştiren ilaç grubudur. Bu ilaçlar özellikle hücre döngüsüne özgü ilaçlar olarak tanımlanmışlardır (MyCek ve ark., 1998; Rang ve ark., 2007). Bunlar; etkilerini DNA çift zinciri arasına enine ve çapraz bağlanma yollarından birini tercih ederek değişik şekillerde yerleşip DNA sentezini ve dolayısıyla mRNA sentezini bozarak gösterirler (Chabner ve ark., 2001; Türker ve Kayaalp, 2002).

2.1.7.3.5. Steroid Hormonlar ve Antagonistleri

Bazı malign tümörler, bir hormon tarafından hücre çoğalmaları denetim altında tutulan dokulardan kaynaklanmaktadır. Bu tümörler, ifade edilen hormona bağımlı olmayıp, ancak bu hormona duyarlılık göstermektedirler. İkinci bir tümör oluşumu ise hücre çoğalmaları bir hormon tarafından inhibe edilen dokudan değil de, bir hormon tarafından stimüle edilen dokulardan kaynaklanabilir. Bu iki tümör gelişimi kıyaslandığında, ilk tümörün tedavisinde antineoplastik ilaç karakterli inhibe edici bir hormon ya da benzeri ilaç kullanılırken, ikinci tümörün tedavisinde ise endokrin nitelikte olan 3 tür tedavi yaklaşımı söz konusudur.

a- İlk tedavi yaklaşımı; tümörün gelişimini uyarıcı endokrin organın cerrahi olarak çıkarılması veya ışınla ile yok edilmesi uygulamasıdır.

b- İkinci tedavi yaklaşımı, uyarıcı hormonun primer tümör hücreleri veya metastaz hücrelerindeki reseptörlerini antagonistler kullanılarak bloke edip semptomları hafifletme uygulamasıdır. Östrojen reseptör antagonisti tamoksifen ile yapılan tedavi uygulaması buna en iyi örnektir.

c-Üçüncü tedavi yaklaşımı, tümörlü dokuyu sitümüle eden hormonu salgılayan ön hipofiz hücrelerinde uyarılma hassasiyetini azaltan ya da bloke eden ilaçların kullanılması uygulamasıdır (Türker ve Kayaalp, 2002).

2.1.7.3.6. Diğer Kemoterapik İlaçlar

Bu grupta çeşitli ilaçlar bulunmakta ve etki mekanizmaları da diğer ilaçlardan çok fazla farklılık göstermemektedir. Bunlar; genel olarak DNA çift zincirinde zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlanmalar gerçekleştirerek, DNA'nın özgün yapısını bozarak doğrudan transkripsiyon mekanizmasını işlemez hale getirmektedirler (Türker ve Kayaalp, 2002).

2.2. Kardeş Kromatid Değişimi (KKD)

2.2.1. Kardeş Kromatid Değişiminin Tanımı ve Önemi

Kardeş kromatid değişimi, DNA replikasyon ürünlerinde özellikle kromozomların homolog kısımları arasında gerçekleşen ve DNA'da oluşturulan kırıklar ile bu kırıkların yeniden birleşmelerini sağlayan simetrik değişimlerden sorumlu bir mekanizma ile gerçekleştiği bilinmektedir (Dhillon ve ark., 1995; Baker ve Connor, 1996; Dhillon ve Dhillon, 1998; Erol ve ark., 2001; Altıntaş ve ark., 2005; Wilson ve Thompson, 2007). Kardeş kromatid değişimi, mısır bitkisinde ring kromozomlarının davranışını araştıran McClintock tarafından 1938 yılında ilk defa gösterilmiş olsa da, ilk şüphe götürmez kanıt, H³ bağlanması neticesinde ikinci hücre bölünmeleriyle ilgili olarak hazırlanmış kromozomlar üzerinde Taylor, Woods ve Hughes tarafından (1957) yapılan otoradyografik çalışmalar ile ortaya konmuştur (Taylor ve ark., 1957; Schvartzman ve ark., 1979; Wilson ve Thompson, 2007).

Çeşitli malignant ve malignant olmayan hastalıkların biyolojik izleminde kullanıla gelen kardeş kromatid değişimleri ile in vitro lenfosit çoğalma indeksi analizi; genom kararsızlığı markırlarının, genotoksik kimyasallara maruz kalmanın ve hastalık durumunun tespitinde ortak bir belirteç olarak kullanılmıştır (Kopjar ve ark., 2007). Kardeş kromatid değişimlerinin, çeşitli genotoksik karsinojenlere maruz kalındığında arttığı ifade edilmiş ve DNA'da oluşan lezyonların homolog rekombinasyon mekanizması kullanılmak suretiyle onarımının sağlandığı yönünde bir kanaat

edinilmiştir (Norppa ve ark., 2006). Buna ilaveten, bazı çalışmalar, kardeş kromatid değişim analizinin, DNA hasarının oldukça duyarlı bir belirteci olması ve hatta daha sonra DNA onarım düzeyini de ortaya koyabilmesi nedeniyle, sıklıkla tercih edilip kullanıldığını ifade etmiştir (Ansell ve ark., 1991; Mourelatos ve ark., 1993; Dhillon ve ark., 1995; Baker ve Connor, 1996; Dhillon ve ark., 1996; Dönmez ve ark., 1996; Dhillon ve Dhillon, 1998; Koshikawa ve ark., 1998; Erol ve ark., 2001; Karaman ve Alıağaoğlu, 2006). Kardeş kromatid değişim sıklığı seviyesinin, DNA'nın hasar ve onarımını yansıttığı kadar, aynı zamanda mutajenik potansiyelli fiziksel veya kimyasal ajanların da oldukça duyarlı bir belirteci olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Palmer ve ark., 1986; Becher, 1988; Shinkai ve ark., 1989; Price ve ark., 1992; Sardeş ve ark., 1994; Cheng ve ark., 1995; Koshikawa ve ark., 1998; Kayıkçioğlu ve ark., 2000; Djelic ve ark., 2006; Norppa ve ark., 2006). Mutajenik maddelerin etkilerini kardeş kromatid değişim yöntemi ile araştıran çalışmaların çoğunluğu; DNA ile direkt interaksiyon yaptığı bilinen alkilleyici ajanlarla ilişkili olmuştur. Bununla birlikte, sentetik diethylstilbestrol gibi bileşiklere benzer ve hormonal olarak aktif olan substansların da mutajenik olabildiği ve aynı zamanda kardeş kromatid değişimlerini de uyardığı tespiti dikkate değer olmuştur (Becher, 1988). Diğer yandan, kardeş kromatid değişim mekanizmasının moleküler temeli ile biyolojik önemi henüz yeterince bilinmemesine rağmen, DNA'yı indüklemeye kabiliyeti olan ve DNA'da replikasyon değişimlerine yol açan genotoksik kimyasal ajanlara maruz kalan hücrelerde iki kardeş kromatid arasında resiprokal değişiklikler olduğunu destekleyen kuvvetli kanıtların bulunduğu yönünde beyanlar olmuştur (Altıntaş ve ark., 2005; Djelic ve ark., 2006). Kromozomal aberasyonlar ile kardeş kromatid değişimleriyle ilgili parametreler birlikte ele alındığında, in-vitro sistemlerde DNA hasarının ve in vivo ortamda belirli genotoksik ajanlara maruz kalınmasının değerlendirilmesinde kolaylıklar sağladığı rapor edilmiştir (Gustashaw, 1997; Silva ve ark., 2002).

Kromozomal düzensizliklerdeki artışların da kanser riskini belirlemede uygun bir biyomarkır olacağı ileri sürülmüş ve kromozom kararsızlığının neoplastik hastalıklardan sorumlu önemli bir faktör olabileceğinden kuşku duyulmuştur. Birçok bilimsel çalışmanın, kardeş kromatid değişimlerinin; fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere karşı oluşan hücre sel ya da genetik tepkilerden kaynaklandığını doğrulaması, ilgi çekicidir. Bundan başka, kardeş kromatid değişimlerinin, hücredeki mutagenesis ve

transformasyon gibi olaylardan da kaynaklandığını gösteren kanıtlar da bulunmaktadır. Bu bilimsel gözlemleri değerlendiren bazı araştırmacılar, kardeş kromatidlerdeki kantitatif ya da niteliksel değişiklikler aracılığıyla gösterilmiş olan kromozomal kararsızlık durumunun, malignensinin patogenezi ile yakından ilişkili sinyallere yol açtığını beyan etmişlerdir. Araştırmacıların bu düşünceleri ile malign lenfoma, akut lenfoblastik lösemi ve Bloom's sendromunda kardeş kromatid değişim sıklığını yüksek bulan bazı çalışmaların sonuçları uyum sağlamıştır (Livigston ve ark., 1983; Mark ve Bland, 1996). Diğer yandan, kardeş kromatid değişim analizi, insan tümör ve normal hücrelerinin ilaçlara verdiği tepkileri belirlemede ve kardeş kromatid değişimleri ile hücre ölümü arasında bulunma olasılığı olan ilişkiyi saptamada klinik çalışmaların ihtiyaç duyduğu potansiyel bir yöntemdir (Deen ve ark., 1986).

Değişik bileşiklerin mutajenik etkilerini teşhis etmek için kullanabilecek üç farklı yöntem bulunmaktadır, bu yöntemleri; genetik materyalin değişimini etkileyen kromozomal aberasyonların çalışılması (Gap, kırık, kromozom içi ve kromozomlar arası değişimler gibi), kardeş kromatid değişimlerinin analizi ve lenfositlerde mikronükleus oluşumunun değerlendirilmesi şeklinde sıralamak mümkündür. Bu yöntemlerden biri olan kardeş kromatid değişim analizi, S faz bağımlı çeşitli mutajenik bileşiklerin DNA üzerindeki zararlı etkilerini belirlemek için kullanışlı ve çok duyarlı bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan bir kısım çalışmalarla, hayvanlarda karsinojenik etkilere sahip birçok kimyasal bileşiğin kromozomal aberasyonları ortaya çıkaracak konsantrasyonlardan daha az konsantrasyonlarda kardeş kromatid değişim sıklığında yükselmelere neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenden dolayı, kardeş kromatid değişim analiz yönteminin, karsinojenik potansiyele sahip genotoksik kimyasalların tespit edilmesinde çok güçlü bir teşhis yöntemi olduğu ifade edilmiştir (Raposa ve Varkonyi, 1987; Pilger ve ark., 2000; Trenz ve ark., 2003). Tüm hücrelerde belirli oranlarda kendiliğinden kardeş kromatid değişimleri oluşmasına rağmen, DNA hasarına yol açan bazı fiziksel ve kimyasal ajanların kardeş kromatid değişim sıklığını önemli oranda değiştirip arttırdığına dair görüşler de bulunmaktadır (Karaman ve Alıağaoğlu, 2006).

2.2.2. Kardeş Kromatid Değişiminin Oluşumu ve Görünümü

Aradan uzun yıllar geçmesine rağmen, kardeş kromatid değişimlerinin kendiliğinden mi, yoksa kardeş kromatidler arasında farklılık oluşturabilen kimyasal uygulamalardan mı oluştuğu sorusu hala cevap bulamamıştır (Schvartzman ve ark., 1979). DNA, hücre siklusunun S fazında replike edilerek her bir kromozom sentromerinden sıkıca birbirine bağlı iki kardeş kromatid şeklinde duplike olur ve bu aşamada kardeş kromatidler sentromerde birbirlerine sıkıca bağlı kalırlar. Kardeş kromatidler, yeni hücrelere gitmeden önce mitoz safhasının geç profazında ve erken metafazında sitolojik olarak açıkça görülebilirler. Son yıllardaki keşiflerden biri, bir DNA baz analogu olan 5-BrdU'in (5-bromo-2'deoxyuridine) DNA'ya bağlanması ve Hoechst 33258 boyası ile boyandığında, kardeş kromatid değişim farklılığını ortaya koyması ya da kardeş kromatid değişimlerini göstermiş olmasıdır. BrdU; bir timin analogu olduğundan, replikasyon sırasında uzayan DNA zincirine doğrudan yerleşme kabiliyetine sahiptir. Kardeş kromatid değişimleri ise BrdU içeren vasat içinde çoğalan hücrelerde standart floresans plus giemsa (FPG) boyama yöntemi kullanılmak suretiyle görünür hale getirilebilmektedir (Wilson ve Thompson, 2007). BrdU kullanılarak, kardeş kromatid değişimlerini görüntülemek şöyle bir mekanizma ile gerçekleşebilmektedir. DNA replikasyonu semikonservatif olduğundan, BrdU'in tümü her çift zincirde yeni sentezlenen DNA zincirine yerleşir. BrdU içeren mediumda gelişen hücrelerde 2. hücre döngüsünde iki kardeş kromatid BrdU'in miktarına bağlı olarak fark edilir. DNA'nın orijinal dalını içeren kardeş kromatidde bir normal DNA zinciri ve bir de BrdU içeren DNA zinciri bulunurken, diğer kardeş kromatidde ise her iki DNA zincirine de BrdU yerleşir ve fazla BrdU içeren kromatidde BrdU'in soluk gösterme etkisi nedeniyle daha aydınlık bir görünüm oluşur (Schvartzman ve ark., 1979; Gustashaw, 1997; Wilson ve Thompson, 2007). BrdU'in DNA zincirlerine yerleştiğini görünür kılan boyama metodlarının verimliliği de BrdU'in DNA zincirine yerleşmesi kadar önem arz etmektedir. Bu boyama yöntemlerinden biri floresans plus giemsa yöntemidir. Zakhov ve Egolina tarafından (1972) bu yöntemle yapılan bir çalışma neticesinde, açık renkte boyanmış kromatidlerin, koyu renkte boyanmış kromatidlerden daha uzun olduğu ileri sürülmüştür. Farklı boyanan kromatidler arasında gözlenen bu uzunluk farkının kromozomların yapısına katılan proteinler ile BrdU içeren DNA arasında meydana gelen etkileşimden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bunun oluşma

mekanizmasının; proteinlerin BrdU içeren DNA zincirine, BrdU içermeyen DNA zincirinden daha sıkı bağlanması ile işlev kazandığı ve böylelikle kromozomların spiralleşmeleri ile yoğunlaşmalarının zorlaştığı şeklinde açıklama yapıldığı görülmüştür. Her iki açık boyanan kromatide daha gevşek dönmelerin meydana gelmesi ve yoğunlaşmada değişimlerin ortaya çıkmasının bu görüşü desteklediği ve kromatidlerin farklı boyanmasının da proteinlerin DNA'ya farklı bağlanması yoluyla açıklanmıştır (Zakhorov ve Egolina, 1972; Emre, 1989). Kardeş kromatid değişimlerinin, bazı kromozomlarda daha fazla ve bazılarında nispi olarak daha az görülmesi, kromozomların farklı bölgeleriyle ve hatta heterokromatik ve ökromatik bölgeleriyle ilişkilendirilmesi yönünde bir tartışma yaratmış ve henüz netleştirilememiştir (Emre, 1989).

2.2.3. Kardeş Kromatid Değişiminin Oluşum Modelleri

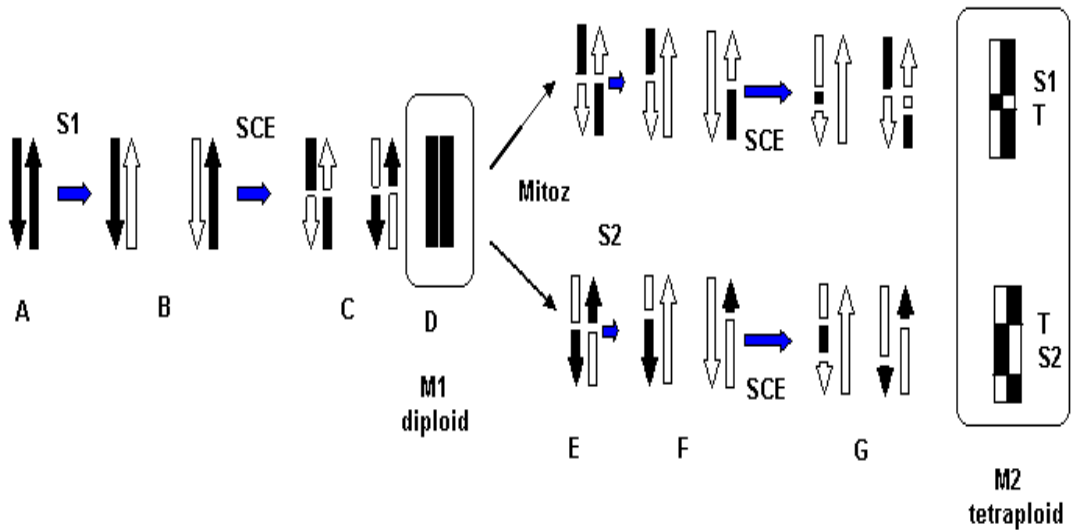
Kardeş kromatid değişimlerinin meydana gelmesi ile ilgili olarak farklı modellerden söz edilmiştir. Hücrelerin genetik materyalinde oluşan kardeş kromatid değişimlerinin meydana gelme mekanizmalarını açıklığa kavuşturabilmek için, özellikle tetraploid hücrelerin çalışılması tercih edilmiştir. Tetraploid hücrelerin ortaya çıkarılması ise ilk replikasyonun sonuna doğru hücre kültürüne kolşisin ilave edilmesi ile sağlanmaktadır. Yani tetraploid hücre, iki DNA replikasyonu arasında hücrelerin bölünme faaliyetinin müdahale edilerek durdurulması ile sağlanmaktadır. Tetraploid hücreleri elde edilebilme mekanizmasında olduğu gibi, kardeş kromatid değişimlerini de görünür hale getirebilmek için ilgili hücrelerin iki replikasyon dönemini içinde yeterli konsantrasyonda BrdU bulunan kültür ortamında geçirmeleri gerekmektedir.

Kardeş kromatid değişiminin oluşumunu sağlayan mekanizmalar 3 olası model ile açıklanmaya çalışılmıştır (Şekil 3, Şekil4). Bu modeller aşağıda açıklandığı şekilde tasarlanmıştır.

1. Kardeş Kromatid Değişimlerinin Oluşumuna Yol Açan Mekanizmayı Açıklayan Genel Model:

- A)** İnterfaz safhasında henüz BrdU'in bağlanmadığı 2n kromozumlu diploid hücrede DNA zincirleri iki ters yönlü koyu ok (■) işareti ile şekil 3-A'da gösterilmiştir.
- B)** Bu aşamada semikonservatif DNA sentezi başlamakta ve ortamda bulunan BrdU bazları, yeni sentezlenen DNA zincirindeki timin yerini alarak DNA zincirine

- yerleşmekte ve BrdU bağlanmış DNA zincirleri açık ok (↑) işaretleri ile şekil 3-B’de temsili olarak gösterilmişlerdir.
- C) C aşamasında DNA’nın bazı bölgelerinde kırılmalar oluşmakta ve kırılmalar kardeş kromatidler arasında değişimlerin şekil 3-C’de gösterildiği gibi oluşmasına neden olmaktadır.
- D) Şekil 3’de gösterilen D aşamasında 1. mitozda diploid hücrelere (2n) kolsemid ilave edildiği zaman, 4n genetik materyal içeren tetraploid hücreler elde edilmektedir. Hücreler bu aşamadayken, DNA zincirlerinden sadece birinin BrdU içermesi nedeniyle, floresans plus giemsa boyama metodu ile hücreler boyandığında kromozomların tamamı koyuya boyanmış olacaktır.
- E) Şekil 3-E aşamasında C aşamasında tanımlanan 2n kromozumlu hücrenin 4n kromozumlu tetraploid hücreye dönüşümü ile hücrenin interfaz G2 safhasında bulunan kromozom ya da kromozomları sembolize edilmiştir.
- F) Şekil 3-F aşamasında tekrar semikonservatif DNA sentezi başlamakta (S2) ve kültür ortamında bulunan BrdU’in yeni sentezlenen DNA zincirine yerleştiği gösterilmektedir.
- G) Şekil 3-G aşamasında DNA zincirlerinde kırılmaların meydana gelişi ile kardeş kromatidler arasında değişimlerin meydana gelişi gösterilmiştir (Emre, 1989).



Şekil 3: Kardeş kromatid değişimlerinin oluşumunu açıklayan genel mekanizmanın modifiye edilmiş temsili şeması (Emre’den 1989)

2. Kardeş Kromatid Değişimlerine Yol Açan Mekanizmayı Açıklayan Bypass Modeli:

Kardeş kromatid değişimlerinin oluşum mekanizmasını açıklamaya çalışan bu model; DNA ile çapraz bağlanma yapabilen bazı kimyasal ajanların etkisiyle oluşan tek kardeş kromatid değişimlerinin meydana geliş mekanizmasını açıklayabilse de, çift kardeş kromatid değişimlerinin oluşum mekanizmasını açıklayamadığından tutarlı bir model olarak görülmemiştir (Emre, 1989).

3. Kardeş Kromatid Değişimlerine Yol Açan Mekanizmayı Açıklayan Holliday Modeli:

Bu model; DNA kesimleri ya da bölgeleri arasında parça değişimini sağlayan mekanizmaları ortaya koyarak kardeş kromatid değişimlerinin nasıl meydana geldiğini açıklamayı amaçlayan 3. modeldir. Bu modelin tanımladığı mekanizma, esas itibarıyla, hücrelerin BrdU içeren kültür ortamında bir mitoz bölünme geçirmelerini yeterli görmekte ve kardeş kromatid değişimlerinin oluşumunun da bir dizi sıralı aşama ile gerçekleştirildiğini ileri sürmektedir. Holliday modelinin aşamaları sırasıyla aşağıda ifade edildiği gibidir.

A) Birbirini tamamlayan atasal DNA zincirleri koyu renkli ok işareti ile şekil 4-A'da sembolize edilmiştir (Ağır zincir).

B) Kültür ortamında BrdU bulunduğu zaman yeni sentezlenen DNA'ya BrdU yerleşir. Bu DNA zinciri, şekil 4-B'de açık renkli ok işareti ile sembolize edilmiştir (Hafif zincir).

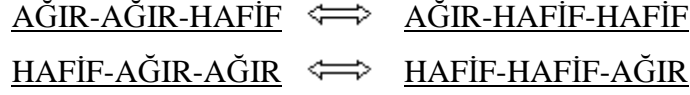
C) Şekil 4-C'de; her bir çift zincirli DNA'nın yapısında ya da kromatidlerinde kırılmaların meydana geldiği ile bu zincirler arasında oluşan kross-over nedeniyle DNA zincirleri arasında meydana gelen rekombinasyonla oluşmakta olan heterodupleks yapı sembolize edilmiştir.

D) Şekil 4-D'de ise DNA zincirleri arasında rekombinasyonun tekrarlandığı sembolize edilmiştir.

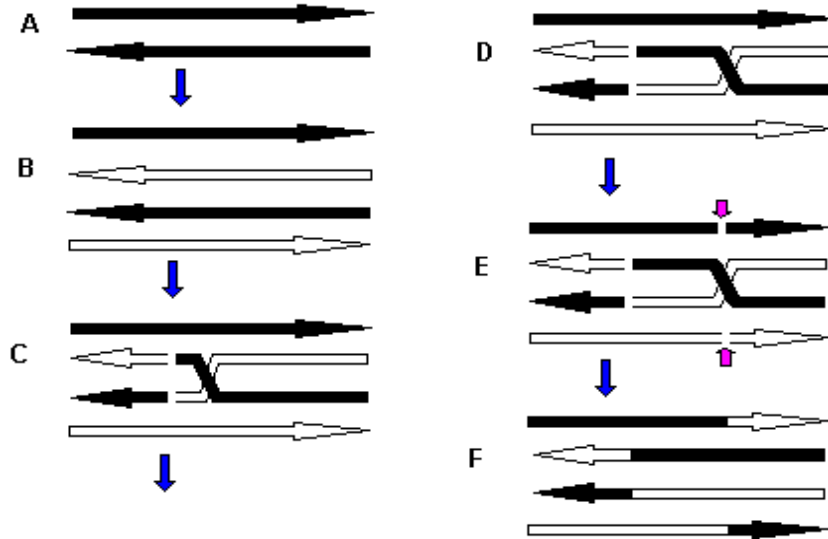
E) Şekil 4-E'de, DNA'nın dış tarafta yer alan ağır ve hafif zincirlerinde kırıkların oluşmasının (Eflatun küçük oklarla gösterilen) rekombinant DNA ürünlerinin meydana

gelişine neden olması ile iki DNA molekülünün birbirinden ayrılması sembolize edilmiştir.

F) Şekil 4-F’de ise; sonuç itibarıyla meydana gelen rekombinant DNA moleküllerinin



şeklinde bir sıralamayı kapsayan heterodubleks zincirler sembolize edilmiştir. Bu modelde kardeş kromatid değişimlerinin oluşumunun gözlenmesini, karşılıklı olarak ağır ağır DNA zincir bölgelerini taşıyan DNA kısımlarının koyu renk ve karşılıklı olarak hafif hafif DNA zincir bölgelerini taşıyan DNA kısımlarının ise açık renk ile boyanmakta olduğu sembolize edilmiştir (Emre, 1989).

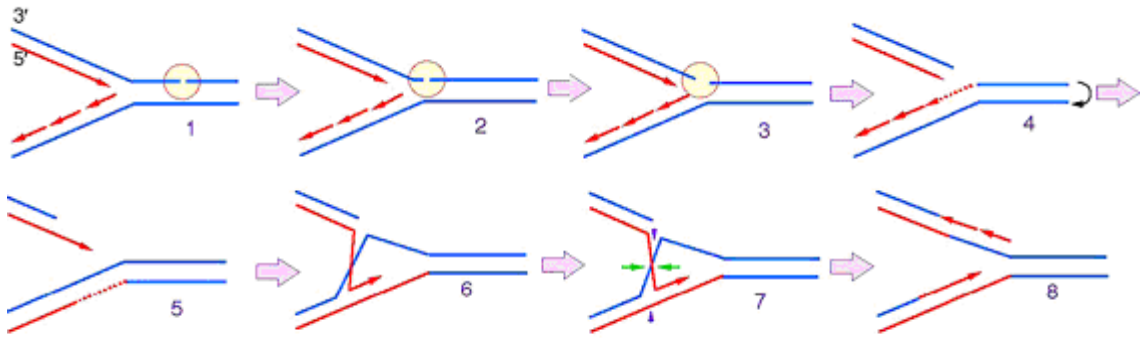


Şekil 4: Kardeş kromatid değişimlerinin oluşum mekanizmasını açıklayan Holliday modelinin modifiye edilen şeması (Emre’den, 1989)

2.2.4. Kardeş Kromatid Değişimlerine Yol Açan Moleküler Mekanizma:

Kardeş kromatid değişimleri, BrdU bağlanması düşük yada sıfır olduğu şartlar altında her hücre ya da hücre döngüsü başına yaklaşık 3-4 değişiklik şeklinde doğal DNA çatalının ve dolayısıyla normal DNA replikasyonunun çökmesiyle yakından ilişkili gerçekleşen olaylar olarak tanımlanmaktadır. İfade edildiği gibi, BrdU’in DNA’ya yerleşmesi tek zincir kırıklarının düzeyini arttırarak kendiliğinden kardeş kromatid değişimlerinin oluşumuna ve kararsız alkali bölgelerinin ortaya çıkışına katkı sağlamaktadır. Escherichia coli üstünde yapılan biyokimyasal ve genetik çalışmalar;

DNA'nın ilgili yerine bağlanan ya da yerleşen BrdU'in dehalojenlenerek urasile dönüştüğünü ve daha sonra urasilin de urasil-DNA glikozilaz enzimi tarafından uzaklaştırıldığını ve bunu takiben ya daha ileri bir dehalojenlenme ya da abazik bir endonükleaz enzimi aracılığı ile tek zincir kırıklarının ortaya çıktığını göstermiştir. DNA'daki tek zincir kırıkları, kardeş kromatid değişimlerini harekete geçiren en önemli DNA sapmalarından biri olarak kabul edilmektedir (Wilson ve Thompson, 2007)(Şekil5).



Şekil 5: Kardeş kromatid değişimi oluşumundan sorumlu mekanizma; replikasyon çatalında uzayan dalın bir ara boşluğa (gap) veya tek zincir kırığına rastlaması ile devreye girmektedir. **1. ve 2. Adım;** replikasyon çatalının tek zincir kırığına yaklaşmasını, **3. Adım;** replikasyon çatalına kırığın yerleşmesini, **4. Adım;** kırılmamış kromatitte boşluğa rastlayan onarım sentezini ifade etmekte ve kavisli siyah ok da daha sonraki olayları görünür kılmayı kolaylaştırmak için yapısal bir değişikliği göstermektedir. **5. Adım;** kırık dubleks işlemi 3'tek zincir kuyruğunu oluşturur. **6. Adım;** rad51 proteini yoluyla kırık dalların bağlanması sağlanır. **7. Adım;** yeni atasal zincirlerde kırmızı/mavi birleşimi ile gösterildiği gibi, yeşil oklar ile gösterilen yönde Holliday bağının çözülmesi kardeş kromatid değişimlerine yol açar. Eğer, eflatun ok başları ile gösterilen yönde bir çözülme gerçekleşirse, o zaman, kardeş kromatid değişimleri oluşamayacaktır. **8. Adım;** replikasyon çatalı restorasyon geçirmiş ya da yeniden onarılmıştır (Wilson ve Thompson'dan, 2007)

işaretleme yapmak amacıyla BrdU yerine biotin-dUTP molekülünün kullanıldığı deneyler; iyonize radyasyon veya UV aracılığıyla üretilen kardeş kromatid değişimlerinin çoğunun ortamda BrdU'in bulunmasına bağlı olarak gerçekleştiğini kanıtlamıştır. Buna karşın, Mitomisin-C (MMC) aracılığıyla oluşturulan kardeş kromatid değişimleri, BrdU'in DNA zincirlerine yerleşmesinden kaynaklanmamaktadır. DNA'da çapraz bağlanmalara neden olan kimyasal etkenler ya da ajanlar, genelde

kardeş kromatid değişimine yol açma potansiyeli olan kimyasal uyarılar olmaktadır. Bir şekilde oluşan homolog rekombinasyon; çengelden çıkma sırasında replikasyon çatallarında kırıklar sonucunda oluşan yapıların onarılmasına yönelik olarak işlev görmektedirler. Tek zincir kırıklarından kaynaklı hücresel problemleri ortaya çıkaran şartlar; genellikle kardeş kromatid değişimlerine yol açan şartlar olmuştur. Ki bu durum da; X-ray repair cross-complementing 1 (XRCC1) eksikliğine (Şekil 5), polipolimeraz 1'in (PARP-1) inhibe olmasına veya azalmasına, hidrojen peroksida maruz kalınmış olmaya, replikasyon çatallarında non-denaturing pulsed field jel elektroforez sırasında çift dal kırıkları gibi davranış gösteren kırıklar üreten aphidicolin, camptothecin ve hydroxyurea gibi ilaçlar tarafından DNA sentezinin inhibe edilmesi ile sağlanmaktadır. Böylece, kardeş kromatid değişimlerini oluşturan en basit yol ya da mekanizmanın; şekil 5'de de gösterildiği gibi, bir atasal DNA zincirinde herhangi bir boşluk veya çentiğe rastlandığında, kırık DNA replikasyonun çatalında homolog rekombinasyonun yeniden başlatılması olduğu anlaşılmaktadır. Halı hazırdaki bu modeller, kardeş kromatid değişimi oluşturmada homolog olmayan uç kısımların birleşmesini öngörse ya da çağrışırsa da, bir çok kanıt vardır ki, homolog rekombinasyon oluşumunun en doğru mekanizma ya da yol olduğuna işaret etmektedir. Diğer yandan, uyarıcılar yoluyla elde edilen kardeş kromatid değişimleri ile kendiliğinden oluşan kardeş kromatidler arasında fenotipik sapmalar da görülebildiğinin ifade edilmesi de manidardır. Uyarılar aracılığıyla ya da kendiliğinden oluşan kardeş kromatid değişimleri arasında bariz fenotipik sapmaların görülmesi, kardeş kromatid değişimlerinin oluşumunda bir değil de, birden çok moleküler mekanizma ya da modelin bulunabileceğini düşündürmüştür (Wilson ve Thompson, 2007).

Bazı genetik polimorfizm örneklerinin, bir taraftan kanser riskini artırdığı ve diğer taraftan da kromozomlarda hasar seviyesini etkileyebildiğinin ifade edilmesi bilimsel açıdan ilginç olmuştur. Bir Fin-Macar kontrol grubu çalışmasında; XRCC1 kodon 280 ve kodon 194 yabancı tip homozitoglar ve N-acetyl transferase 2 (NAT2) yavaş asetilatörleri, daha önceki çalışmalara nazaran, artan kromozom tipi kırıklara sebebiyet verdiklerinin tespit edilmesi ile glutathione S transferase T1 (GSTT1) null genotipinin çok az değerinde kromozom tipi kırıklara sebep olduğunun saptanması değerlendirilmesi gereken bilimsel sonuçlar olmuştur. Buna paralel olarak, sigara içmeyenlerde, içenlere göre, XRCC1 399. kodunun yabancı tip allelini taşıyanlar

arasında kromatid gap'lerde ve GSTM1 pozitif olan kişiler arasında kromatid kırıklarında istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmesi dikkate değer bulunmuştur (Norppa ve ark., 2006).

2.2.5. Kardeş Kromatid Değişimlerine Yol Açan Moleküler Mekanizmada Proteinlerin Rolü:

Tek zincir kırık tamiri geninde oluşan defektlerin kardeş kromatid değişimlerinin sıklığını arttırdığı bilinmektedir. Tek zincir kırık tamiri geninin ürünü olan proteinde herhangi bir bozulmanın olması kardeş kromatid değişim sıklığında artışa yol açmaktadır. Yani, kardeş kromatid değişimlerinin oluşmasında ve önlenmesinde dolaylı bir rol oynayan tek zincir kırığı tamirinden sorumlu protein ya da faktör (Single Strand Break Repair (SSBR)) yanında, özellikle XRCC1, PARP-1 ve DNA ligaz (LIG3) gibi proteinlerde, ki bunlar tek zincir kırıklarının tamirinde merkezi rol oynamaktadırlar, oluşan defektlerin beklendiği üzere, artan kardeş kromatid değişim değerleriyle ilişkilendirilmiş olmaları bir rastlantı değildir. Diğer yandan, homolog rekombinasyonu (HR) düzenleyen proteinlerde oluşan defektlerin de kardeş kromatid değişim oranlarını değiştirdiği saptanmıştır. Herhangi bir şekilde kardeş kromatid değişiminde artış görüldüğünde, değişim artışını şöyle açıklamak mümkündür. Translasyon sentezinde (TLS) herhangi bir bozulma olduğunda, kromatitte replikasyon sonrası oluşan boşluk sayısında artış sağlanır ve ki bu boşluk özellikle kardeş kromatid değişimlerinin üretiminde rol alan homolog rekombinasyon mekanizması ile onarılmaktadır. Alternatif olarak, translasyon sentez kapasitesindeki bir azalma, bloke çatallarda yıkımı ve homolog rekombinasyon mekanizması tarafından yeniden başlatılmayı arttırarak çok sayıda kardeş kromatid değişiminin oluşmasına neden olmaktadır (Wilson ve Thompson, 2007).

Kardeş kromatid değişimini etkileyen protein tabiatlı faktörleri üç grup altında toplamak mümkündür (Tablo 2).

Tablo 2: Kendiliğinden kardeş kromatid değişimini etkileyen proteinler (Mutant hücrelerde kendiliğinden oluşan kardeş kromatid değişim seviyelerinde oluşan artış (▲), azalış (▼) ve herhangi bir değişikliğin olmayışı (➤) şeklinde gösterilmiştir) (Wilson ve Thompson'dan, 2007)

	Proteinin Fonksiyonu	Mutantlarda KKD seviyesi
SSBR Etkileyicileri		
XRCC1	LIG3 alfa'yı stabilize eder ve BER/SSBR'de enzimatik olmayan birleşik bir faktör gibi davranır	▲ ▲ ▲
PARP-1	DNA kırıklarının sonlarına bağlanır ve zincir kırıklarının tamire cevap vermesini düzenler	▲ ▲
LIG3	DNA çentiklerini doldurur	▲
HR Etkileyicileri		
BLM	Çift zincir holliday birleşmelerinin çözümünü iletir ve rekombinasyon aracılığıyla oluşmuş DNA ilmeklerini çözer	▲ ▲ ▲
Rad51	Homolog rekombinasyonda zincir transferini yönetir	▼
Rad54	Homolog rekombinasyonu kolaylaştırır	▼ ▼ ▼
XRCC2	Rad51'in fokus formasyonunu ve HR'yi iletir	▼ ➤
XRCC3	Rad51'in fokus formasyonunu ve HR'yi iletir	▼ ➤
Rad51B	Rad51'in fokus formasyonunu ve HR'yi iletir	▼
Rad51C	Rad51'in fokus formasyonunu ve HR'yi iletir	▼▼▼
Rad51D	Rad51'in fokus formasyonunu ve HR'yi iletir	▼ ➤
TLS Etkileyicileri		
Rad18	TLS'de Rad6'nın kofaktörü olarak görev yapar	▲ ▲
Rev1	TLS'de deoksisitidil transferaz	▲ ▲
Rev3	Polimeraz ζ katalitik alt ünitesi	▲ ▲
Rev7	Polimeraz ζ düzenleyici alt ünitesi	▲
rev1, rev3, rev 7 Üçlü mutant		▲

2.2.6. Kardeş Kromatid Değişiminde Fiziksel ve Kimyasal Etkenlerin Rolü

Sigara içimi, ultraviyole ışınları, viral enfeksiyonlar, iyonize radyasyon, kemoterapik ilaçlar ile bazı idiyopatik hastalıklar gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlerin, kardeş kromatid değişim sıklığında önemli derecede artışlar yaratma etkisine sahip olduğu belirtilmektedir (Erol ve ark., 2001). Kardeş kromatid değişim sıklığında artış sağlayan bu etkenler ile kardeş kromatid değişim sıklığı arasındaki ilişkiler ise aşağıda değinildiği gibidir. İnsan periferik kan lenfositleri üzerinde yapılan çalışmalar; başta laboratuvar kimyasalları olmak üzere, vinyl chloride, asbestoz, petrol rafineri ürünlerine maruz kalan kişiler ile sitotoksik etkileri olan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda yüksek sıklıkta kardeş kromatid değişimleri meydana geldiğini göstermiştir. Benzer şekilde, akciğer kanseri riskini arttırdığı saptanan sigara ile kardeş kromatid değişimi arasındaki ilişki de bu bulguları desteklemiştir (Livigston ve ark., 1983; Baker ve Connor, 1996). Yukarıda bahsedilen etkenlerin yanı sıra, insektisitlerin, aktif şekilde hücre içine girmesi sonucunda hücre bölünmesi sırasında kromozomal aberasyonlara, kardeş kromatid değişimlerine ve çekirdekçik kayıplarına yol açtığı da tespit edilmiştir (Alptekin ve ark., 2006).

Bilindiği gibi, sağlık çalışanlarından anestezi uygulamaları gerçekleştirenlerin, hastalardan daha düşük dozda anestezi gaz konsantrasyonlarına maruz kaldıkları bilinmekte ve bu gazlara maruz kalma süresinin yıllarca devam etmesi, bu kişileri ciddi bir riskle karşı karşıya getirmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar dahil olmak üzere, bazı çalışmalar; anestezi gazlara maruz kalan personelin lenfositlerinde kısmi doza bağımlı olarak kardeş kromatid değişimleri ile mikronükleus oluşumunda artış olduğunu ortaya koymuştur. Eser konsantrasyonlarda halothane ve nitrous oxide uzun süre maruz kalan personelde de kardeş kromatid değişim sıklığında ciddi artışlar olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalar da mikronükleus oluşumunda istatistiksel açıdan önemli artışlar olduğunu tespit etmiş ve kardeş kromatid değişimlerinde mevcut olduğu saptanan artışları da doğrulamışlardır. Bu sonuçlar; lenfositlerde mikronükleus ile kardeş kromatid değişimlerinde oluşan artış ile mesleki yönden mutajenlere maruz kalma arasında ciddi bir ilişki olduğunu tartışmasız ortaya koymuştur (Bilban ve ark., 2005). Tıbbi alet ve cihazların sterilizasyonu için etilen oksit kullanılmaktadır (ETO). Etilen oksit, insanlar için kansere yol açan mutajenlerden biridir. Tıbbi cihaz ve aletlerin sterilizasyonunda

görevli personellerin etilen-oksit'e (ETO) uzun süre maruz kalmış olmalarında, etilen oksidin; bu kişilerde önemli düzeyde kardeş kromatid değişimlerine, kromozom aberasyonlarına, çoğunlukla kromatid kayıpları ile karşılıklı yer değiştirme aberasyonlarına yol açtığı açıkça tespit edilmiştir (Major ve ark., 1996). Ticari ve endüstriyel alanda sıkça kullanılmakta olan toluene maruz kalan kadın işçilerin periferik kan lenfositlerinde kardeş kromatid değişimlerinin sıklığında artış olduğu, aynı şekilde, ayakkabı yapım ve tamiri endüstrisinde kullanılan toluenin nazal kanserler ile lösemi için de önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Popp ve ark., 1992; Hammer ve ark., 1998; Wiwanitkit ve ark., 2006).

Hayatımızda önemli bir yeri olan serbest oksijen radikallerinin de kardeş kromatid değişim sıklığını arttırıp kromozomal kararsızlıklarına neden olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan bir çalışma ile Atopik dermatitli (AD) hastaların lenfositlerinde DNA hasarı oluşturup kardeş kromatid değişim sıklığını arttıran etkenin, oksijen bileşiklerinden türeyen serbest oksijen radikalleri olduğu belirlenmiş ve Atopik dermatitli hastalarında kardeş kromatid değişim sıklığında artışa yol açan asıl etkeninin, inflamasyon şartlarında üretilen aktif oksijen türevleri olduğu şüphesiz olarak ortaya konmuştur (Karaman ve Alıağaoğlu, 2006).

İnsan lenfositlerinde meydana gelen kromozom hasarları, sıklıkla aşırı radyasyona maruz kalmanın özel bir belirteci olarak da değerlendirile gelmiştir. Lazutka ve Dedonyte tarafından (1995) çernobil nükleer santralinin patlamasından sonra, kalıntıları temizleyen işçiler üzerinde yapılan bir çalışma ile kontrollere göre radyasyonla yakın temasta bulunan işçilerde kardeş kromatid değişim sıklığında önemli bir artış olduğu saptanmıştır (Lazutka ve Dedonyte, 1995). Bunun yanında, bazı çalışmalar, iyonize ve gamma radyasyona maruz kalınması durumunda kardeş kromatid değişim sıklığında ciddi artışların olduğuna işaret etmişse de, bazı çalışmaların kardeş kromatid değişim sıklığında fark edilebilir düşük bir artıştan bahsetmesi, bu artışların önemli olamayacağını tartışılır yapmıştır. Ancak, çalışmaları sırasında, iyonize radyasyona maruz kalan invazif kardioloji laboratuvarında çalışanlarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklıkları ile ilgili sonuçların; değişik, geri dönüşümlü, bazı onarılabılır kromozomal aberasyonlar dışında, bu kişilerin önemli derecede etkilenmediklerini ortaya koyması ilgi çekmiştir (Jacobson-Kram ve ark., 1993; Erol ve ark., 2001).

2.2.6.1. Kardeş Kromatid Değişiminde Sigara Kullanımının Rolü

Yaşam tarzı, tıbbi tedaviler ve mesleki olarak maruz kalınan çevresel şartlardan dolayı, kansere yakalanma riski artan değişik insan toplulukları; biyokimyasal, moleküler ve sitogenetik analizlerle araştırılmışlardır. Bu araştırmalarda kullanılan yöntemlerin elbette ki her birinin yararlı ve yararsız tarafları bulunmaktadır ve bulunacaktır da. Örneğin, özellikle sigara içenler ile zararlı kimyasallara maruz kalan kişilerde kardeş kromatid değişim analizlerinin yapılması elzemdir. Kardeş kromatid değişim sıklığı, daha çok iyonize radyasyona maruz kalındığında ciddi sonuçlara yol açmaktadır (Jacobson-Kram ve ark., 1993; Akbaş ve ark., 2001). Kao-Shan ve arkadaşları tarafından (1987) yapılan bir çalışma ile sigara içenlerin kemik iliği hücrelerinde ve periferik lenfositlerinde kardeş kromatid değişim sıklığında önemli derecede artışlar olduğu ve periferik lenfositlerin, kemik iliği hücrelerine göre, karsinogenik bir ajan ile ortaya konan hasarlara çok duyarlı olduğunu ortaya koyarken, diğer bir çalışma da aktif ve pasif sigara içiciliğinin kardeş kromatid değişim sıklığını önemli derecede etkilediğini ortaya koyması önem arz etmiştir (Kao-Shan ve ark., 1987; Shinkai ve ark., 1989; Cheng ve ark., 1995; Silva ve ark., 2002; Kopjar ve ark., 2007). Akciğer kanserinin oluşumuyla ilişkilendirilen faktörlerin de kardeş kromatid değişim sıklıklarını etkilediği ve sigara içiciliğinin kardeş kromatid değişim sıklığında görülen varyasyonların en önemli faktörü olduğu varsayılmıştır. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmaların; kardeş kromatid değişim sıklığındaki varyasyonların yaklaşık % 25'inin sigara içiciliğinden kaynaklandığını ifade etmesi de dikkate değer bir bulgudur. Antioksidantların kullanılması ile sigara içicilerinde kromozomal hasarların azalması arasında bir ilişkinin varlığının saptanması, sigaranın kardeş kromatid değişimlerinin oluşumuna neden olan önemli bir faktör olduğunu ortaya koyan başka bir bulgu olmuştur (Cheng ve ark., 1995).

2.2.6.2. Kardeş Kromatid Değişiminde Kemoterapik İlaçların Rolü

Kemoterapik ilaçlarla tedavi alanında ortaya çıkan gelişmeler; bazı kanser hastalarına daha uzun ve kaliteli bir yaşam sağlanmayı garantilemiştir. Fakat, antikanser ilaç ya da ajanların çoğu, sitostatik ya da sitotoksik etkilere sahip olduklarından, normal hücrelerde sitogenetik hasarları uyararak ikincil dereceden kanser risklerine de neden olabilmektedirler. Bu konuda, birinci bir malignensiye başarılı şekilde tedavi eden

kemoterapinin geç komplikasyonlarının ikincil bir neoplazmanın ortaya çıkarılmasını desteklediğini ortaya koyan deliller de vardır (Tominaga ve ark., 1986). Kemoterapik ilacın intravenöz uygulanması sırasında, vücutta birçok normal hücre dinlenme safhasında bulunmakta ve çoğu kanser hücresi ise aktif pozisyonda bölünme geçirmektedirler. Aslında kemoterapinin temel amacı, kanser hücrelerini ortadan kaldırmak olmasına rağmen, normal hücrelere de zarar vermesi kabul edilemez bir komplikasyon olmaktadır (Kopjar ve ark., 2007). Sitotoksik ilaçların biyolojik yapılarla etkileşim mekanizmaları çeşitlilik göstermesine rağmen, ilaca maruz kalmanın biyolojik göstergelerini yansıtan uygun parametreleri araştırmak ulaşılmaması gereken diğer bir hedef olmaktadır (Pilger ve ark., 2000). Kanser tedavisi için kullanılan sitotoksik etkili kimyasal ajanların çoğu, DNA hasarlarına yol açıp nokta mutasyonlarını üreterek kanser oluşturmaya neden olabilmektedirler. Ayrıca, çok eskiden beri, kemoterapik ilaçlardan özellikle alkilleyici ajanlar ile yapılan tedavilerin; kromozom hasarları ile kardeş kromatid değişim sıklığını uyardığı ve aynı zamanda hücre siklusunu uzun süre ertelemeyi de uyardığı gösterilmiştir (Silva ve ark., 2002; Kopjar ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar neticesinde görülmüştür ki, kemoterapik ajanlar ya da ilaçlar, hücre siklusunun kinetiklerini değiştirerek, hücre onarımını etkilemekte ve tedaviden sonra kardeş kromatid değişimleri ile kromozomal aberasyon sayısında da değişikliklere yol açmaktadırlar (Silva ve ark., 2002). DNA lezyonlarının bir çok tipi hücrelerde kemoterapik tedavide kullanılan ajanlar tarafından meydana getirilmektedir. Neoplastik ve neoplastik olmayan hücreler DNA'daki kırılmaları onarmaya çaba gösterirler. Ancak, eğer, onarım gerçekleşmezse, S safhası sırasında DNA lezyonları kromatid tip aberasyonlar şeklinde belirir ve aynı zamanda sitotoksik ve mutajenik etkiler sonucunda DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonu değişmiş olur (Pilger ve ark., 2000; Kopjar ve ark., 2007). Kanser hastalarının önemli bir kısmında, orijinal neoplazmayla hiçbir bağlantısı olmayan ikincil kanser tipleri, kemoterapinin yarattığı genetik hasarların bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Son 50 yılda rapor edilen ikincil lösemi vakalarının %80'ninden fazlasının, lenfositlerde yüksek kardeş kromatid değişim düzeyini arttıran sitostatik ilaçlar ile tedavi edildiği ifade edilmiştir (Tominaga ve ark., 1986; Brown ve ark., 1988; Gundy ve ark., 1988; Krepsinsky ve ark., 1990; Price ve ark., 1992; Silva ve ark., 2002; Kopjar ve ark., 2007).

Sitostatik ilaçlarla tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkan ikincil neoplazmaların gelişimine katkı sağlayan faktörlerden biri de kromozom kararsızlığı olmuştur. Özellikle bazı araştırmacılar tarafından alkilleyici ilaçlarla tedavi edilen hastalarda kromozom aberasyonları ile kardeş kromatid değişimlerinde artış olduğunun rapor edilmesi, ilaçların yan etkilerine duyarlılık gösterilmesi gerektiğini elzem kılmaktadır (Raposa ve Varkonyi, 1987; Gundy ve ark., 1988; Brown ve ark., 1988; Ansell ve ark., 1991; Price ve ark., 1992; Silva ve ark., 2002). Eğer, hedef olmayan hücrelerde kemoterapik ilaçlarla uyarılan DNA hasarının düzeyi çok yüksek olursa, etkilenmiş hücreler genellikle apoptozis yoluyla öleceklerdir. Buna karşın, onarılmamış DNA; hem ilk ve hem de ikinci hücre bölünme siklusunda kardeş kromatid değişiminin oluşumuna katkı yapacaktır (Clare ve ark., 1983; Raposa ve Varkonyi, 1987; Kopjar ve ark., 2007).

Periferik lenfositlerde kardeş kromatid değişimlerinin analizi, siklofosamid'in in vivo etkilerini doğrulukla yansıtmakta ve hatta bu ilaçla yapılan tedaviden sonra, kardeş kromatid değişim sıklığında, zamana ve doza bağımlı olarak farklılıklar görülebilmektedir. Periferik lenfositlerde görülen kardeş kromatid değişim sıklıkları, kemoterapinin başlamasından sonraki ilk hafta içinde en yüksek değere ulaşarak, kemoterapiden 3-5 hafta sonra, tedavi öncesi seviyesine iniş eğilimi göstermektedir. Kardeş kromatid değişimleri ile ilgili en uygun görüş; kardeş kromatid değişimlerinin iki alt türe ayrılması şeklindeki görüştür. Bunlardan ilki; çok sık görülür ve ilaçla tedaviden yaklaşık bir gün sonra kaybolur, ikincisi çok nadir görülür ve dayanıklı olmaktadır. Bunların yanı sıra, yapılan tedaviden sonra, tedavi edilen hastaların lenfositlerinde kardeş kromatid değişim sıklığında zamanla azalma olsa da, kromozom ve kromatid kırıkları ile genetik madde alışverişi sürdüğü sürece, kardeş kromatid değişimlerinin varlığı mutlak olacaktır (Clare ve ark., 1983; Shinkai ve ark., 1989). Farklı bölünme kinetiklerine sahip insan B ve T lenfositlerinde spontan olarak görülen kardeş kromatid değişim sıklıkları dikkate değer farklılıklar göstermekte ve T lenfositlerinin kardeş kromatid değişim sıklığının, B lenfositlerinde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığına göre, daha fazla olduğu da bu bilgiler doğrultusunda bir sonuç olmuştur. Hücrenin S-fazına bağımlı ve S-fazına bağımsız etki gösteren klastojenik ilaçların B ve T lenfositlerinde gösterdikleri kardeş kromatid değişim sıklıkları arasında da fark görülmesi, daha çok hücre siklusunun kinetiklerine

bağlanmıştır. Yine, S fazına bağımlı olan klastojenlerden siklofosfamid (CP) ve etilmetanesülfonate'ın (EMS), insan periferik kan lenfositlerinde etkili kardeş kromatid değişim kapasitesine sahip oldukları da saptanmıştır (Miller, 1991). Diğer yandan, periferik lenfositlerde kromozom tipi aberasyonlar iyonize radyasyonun ve S-fazından bağımsız klastojenlerin etkileri ile oluşurken, kromatid tip aberasyonlar (özellikle kardeş kromatid değişimleri) kimyasal mutajenlerden S-faz bağımlı birçok ilaç ya da ajan tarafından meydana getirilmektedir (Norppa ve ark., 2006). Hastaların lenfositlerinde görülen kardeş kromatid değişimleri, siklofosfamid gibi sitotoksik ilaçların etkilerinin değerlendirmesinde de duyarlı bir gösterge olduğu ve tedavi amacıyla kullanılan siklofosfamid uygulamasından yaklaşık 5-6 hafta sonra, yüksek kardeş kromatid değişim değerlerinin tekrar normal seviyeye döndüğü saptanmıştır. Bazı araştırmalar da bazı ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılan siklofosfamid'in kardeş kromatid değişim sıklığını uyarmadığını ortaya koymuştur. Hastanın vücut ağırlığına göre hazırlanan ilaç dozunun, günlük küçük dozlar halinde hastalara verildiğinde kardeş kromatid değişimlerini artırmada, bir defada verilen büyük dozlara göre, daha etkili olduğu görülmüştür. Metotreksat, vinkristin ve 5-Fluorourasil'in periferik kan lenfositlerinde kardeş kromatid değişimlerini uyarmadığı görüldüğü gibi, doksorubisin'in (adriamisin) ve 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosurea (CCNU)'nin de aynı özelliği gösterdiği bildirilmiştir (Clare ve ark., 1983; Raposa ve Varkonyi, 1987). İn vitro ortamda kardeş kromatid değişimini oluşturması için, 5-azaC'nin (5-azacytidine) birbirini takip eden şu ardışık olaylar zincirinden geçmesi gerektiği gösterilmiştir. Değişik mutajenler ile sinerjistik bir etki sonucunda 5-azaC'nin kardeş kromatid değişiminde önemli bir artışı uyarması, 5-azaC ile uyarılan kardeş kromatid değişim sıklığının bazı hücre bölünmelerinde yüksek ve kalıcı olduğunu düşündürmüştür (Morales-Ramirez ve ark., 2007).

Değişik kanser hastalarını tedavi etmek amacıyla hazırlanan kombine ilaç protokolleriyle tedavi edilen hasta populasyonlarında yapılan kardeş kromatid değişim çalışmaları; sitostatik kimyasalların ya da ajanların hücrelerde dikkate değer sıklıkta kardeş kromatid değişimlerine neden olduğunu tüm açıklığıyla ortaya koymuştur. Bu alanda yapılan çalışmalardan biri Raposa ve Varkonyi tarafından (1987) yapılmış ve bu çalışma ile cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prednisolone (COPP) kombinasyonu ile ardışık zaman aralıklarında tedavi edilen hastalarda her ilaç

uygulamasından sonra tespit edilen kardeş kromatid değişim sıklıklarının önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Raposa ve Varkonyi, 1987). Shinkai ve arkadaşları tarafından (1989) yapılan benzer bir çalışmada ise cyclophosphamide + adriamycine + vincristine (CAV) kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların periferik lenfositlerinde kardeş kromatid değişim sıklığında önemli artışların olduğu görülmüştür (Shinkai ve ark., 1989). Ansell ve arkadaşları tarafından (1991) yapılan bir çalışma ile kemoterapik ilaçlardan olan CCNU ile tedavi edilen hastalarda araştırılan kardeş kromatid değişimleri ile DNA'da oluşan hasarların uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (Raposa ve Varkonyi, 1987; Ansell ve ark., 1991). Vinblastine + cisplatin + bleomycin (VPB) grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışma, tedavi amacıyla verilen ilk ilaç döngüsünün ardından tespit edilen kromozomal aberasyonlara göre, kardeş kromatid değişiminin cevabının daha hızlı olduğunu ortaya koymuştur. Fakat, kardeş kromatid değişimlerinin oluşumu üzerine VPB'nin etkisi, oluşan kırık oranına göre daha az olurken, kardeş kromatid değişim sıklığı ile kromozom aberasyonları arasında bir ilişkinin olmadığını göstermiştir. Hastalarda gözlenen kromozomal aberasyonlar ile kardeş kromatid değişimlerinin, farklı DNA hasarlarının bir sonucu olarak ortaya çıktığı anlaşılmıştır (Gundy ve ark., 1988; Ansell ve ark., 1991). Cefle ve arkadaşları tarafından (2006) meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise kontrollere kıyasla, hastalarda kemoterapiden sonra kardeş kromatid değişim sıklığında önemli oranda artışlar olduğu ortaya konmuş ve artmış kardeş kromatid değişimlerinin genetik bir kararsızlıktan ziyade, kemoterapik ilaçların genotoksik etkilerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Cefle ve ark., 2006).

Tıbbi açıdan önem verilmesi gereken bir duruma, McDiarmid ve arkadaşları tarafından (1992) yapılan bir çalışma ile cevap verilmiştir. Bu bilim adamları tarafından yapılan çalışmada; özellikle kemoterapik ilaçlarla yakın temas halinde olan eczacılar ile hemşirelerin lenfositlerinde kardeş kromatid değişim sıklıkları araştırılmış, fakat, mesleki bakımından maruz kalınması ile kardeş kromatid değişim sıklıkları arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Ancak, kardeş kromatid değişim sıklığının, ilaçla yakın temasın süresine paralel olarak arttığı ve uzun süreli ilaç temasıyla kardeş kromatid değişim seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunun gösterilmesi anlamlı olmuştur (McDiarmid ve ark., 1992; Baker ve Connor, 1996).

Kimyasal mutajenlerin niceliksel değerlendirilmesi için en duyarlı metotlardan biri, kimyasallara maruz kalmış bölünen hücrelerde kardeş kromatid değişim sıklığındaki değişikliklerin incelenmesidir. Kemoterapik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda kemik iliği toksisitesi ile periferik kan lenfositlerinde oluşan kardeş kromatid değişim sıklığı arasında bir ilişki olup olmadığı Shinkai ve arkadaşları tarafından (1989) araştırılmış ve edinilen sonuçlardan, kardeş kromatid değişimleri ile ilgili değerlerin klinik uygulamalarda kullanılabileceği ifade edilmiş ve kardeş kromatid değişim sıklığının en yüksek değere ulaşmasının kemoterapiden 24 saat sonra olduğu vurgulanmıştır. Kanser hastalarında uygulanan kemoterapi ve sonrasında ortaya çıkan ikincil tümörlerin başlamasına neden olan kromozomal değişiklikler arasındaki ilişkileri değerlendirmeye yönelik olarak yapılan çalışmalar, eğer tedavinin uzun süreli etkileri ile sonraki tedavi şekline katkıda bulunabilirlerse, çok önemli sonuçların ortaya çıkmasına yol açabilirler (Clare ve ark., 1983; Brown ve ark., 1988; Shinkai ve ark., 1989; Ansell ve ark., 1991; Kopjar ve ark., 2007).

2.2.7. Kardeş Kromatid Değişiminde Biyolojik Etkenlerin Rolü

Yetişkin T-hücre bağımlı lösemnin (ATL) gelişmesine sebep olduğu farz edilen insan T-lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) ile enfekte olmuş hücrelerde çeşitli anormal kromozomların oluştuğu gözlenmiştir. Fakat, yetişkin T-hücre bağımlı lösemili hücrelerde kardeş kromatid değişim sıklıklarının normal sınırlarda olduğu ifade edilmiştir. Ancak, İnsan T-lenfotropik virüs tip-1 ile enfekte edilmiş hücrelerde kardeş kromatid değişimlerinin artması dikkat çekmiş ve enfekte olmuş hücrelerin kardeş kromatid değişimlerinde saptanan yükselişlerin de virüs gen ürünlerinin ifade bulmasından kaynaklanabileceğine atıf yapılmıştır (Koshikawa ve ark., 1998). Herpes simplex virüs tip-1'in (HSV-I) kardeş kromatid değişim sıklığı üzerine muhtemel etkilerinin belirlenmesi için yapılan bir çalışma ile kontrollerde ve söz konusu virüse 3 ile 6 saat arasında maruz kalan hücrelerde kardeş kromatid değişim sıklığının yaklaşık normal değerlerde olduğu ve fakat HSV-1'e 9 ve 24 saat süre ile maruz kalarak enfekte olan hücrelerde kardeş kromatid değişim sıklığında önemli derecede artış olduğu gösterilmiştir (Tezel ve ark., 1994). Virüslerin memeli hücrelerinde görülebilir kromozom hasarlarına neden olduğu ve kardeş kromatid değişim değerlerinin ikincil herpetik stomatitler (aftlar) ve herpetik lezyonları olan hastalarda arttırdığı bildirilmiştir

(Karaman ve Alağaoğlu, 2006). Hepatit B (HBV) ve hepatit C (HBC) virüslerinin karaciğer kanserlerine; inflamasyon ve benzeri spesifik olmayan mekanizmalarla ya da doğrudan genotoksik etkilerle yol açıp açmadığı konusu hala tartışma götürse de, çalışılan gruplarda kardeş kromatid değişim sıklığının, kontrol grubuna göre, önemli derecede yükselme olduğu ortaya konmuştur. Bu iki grup lenfositlerdeki kardeş kromatid değişim sıklığındaki artış ile düşük mitotik indeksin, periferik lenfositleri enfekte eden HBV ve HCV virüslerinin direkt genotoksik etkileri ile oluştuğu rapor edilmiştir (Ucur ve ark., 2003).

2.2.7.1. Kardeş Kromatid Değişiminde Hormonların Rolü

Kimyasal mutajenler hakkında yeterli veriler olmasına rağmen, hormonları da kapsayan endojenik maddelerin muhtemel genotoksik ve mutajenik etkileri hakkında hala çok az şey bilinmektedir. Bazı deneysel deliller, östrojenlerde fenolik grupların metabolik modifikasyonunun onların genotoksik ve mutajenik olmalarının zeminini oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bundan öte, fenolik gruplar ya da kimyasallar taşıyan adrenalin gibi bazı steroid olmayan hormonlar ile dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin mutajenik etkiler gösterdikleri de ifade edilmiştir. Deneylemlerden edinilen sonuçlar, Tiroksin'in (T4) göreceli zayıf bir genotoksisiteye sahip olduğunu göstermiştir. Ancak, T4 hormonu yüksek konsantrasyonda %45 oranında kardeş kromatid değişim sıklığına yol açarken, daha mutajenik olduğu bilinen MNNG'nin, düşük konsantrasyonlarda bile hücre başına yaklaşık %140 oranında kardeş kromatid değişimlerini arttırdığı gösterilmiştir (Djelic ve ark., 2006).

Kadınlarda menstrual döngü sürecinde seks hormonlarının değişik konsantrasyonlardaki fizyolojik varyasyonlarının da kardeş kromatid değişim sıklıklarını etkileyebileceğinden söz edilmiştir. Ghosh ve Ghosh tarafından (1988) yapılan bir çalışma ile hamile kadınlar ile oral kontraseptif kullanan kadınlarda kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının, kontrollere göre, önemli derecede yüksek olduğu ortaya konmuş ve östrodiol ile kardeş kromatid değişimleri arasında gerek in vivo ve gerekse in vitro şartlarda pozitif bir ilişkinin varlığından bahsedilmiştir. Murthy ve Prema, östrojen-progesteron kontraseptif kombinasyonu kullanan kadınların kültüre edilen periferik lenfositlerinde yaptıkları çalışma neticesinde, kardeş kromatid değişim sıklığının, gebeliği önleyici ilaç almayan ve hamile olmayan kadınlara kıyasla, daha

yüksek olduğunu göstermişler ve ardışık raporlarında ise östrojen, progesteron kombinasyonundan oluşan gebeliği önleyici ilaç kullananlarda ilaç bırakıldıktan 3 ay sonra, kardeş kromatid değişim sıklığında azalma eğilimi görüldüğüne işaret etmişlerdir (Murthy ve Prema, 1979; Ghosh ve Ghosh, 1988; Kayıkçioğlu ve ark., 2000). Mutajenik ilaçların gösterdiği etkilere benzer etkilerin; hormonal olarak aktif olan diethylstilbestrol benzeri bileşik sentetik maddeler tarafından da gösterildiği saptandığından, kardeş kromatid değişim sıklığında artışlara neden olduğu belirtilmiştir. Garcia Heras ve Coco tarafından (1982) yapılan bir çalışmada 6 tavşana 1 doz halinde Medroxyprogesteron asetat (MPA) intramüsküler olarak verilmiş, gerek MPA verilmeden önce ve gerekse MPA verilmeden 24 saat sonra, yapılan değerlendirmelerle tavşan lenfositlerinde kardeş kromatid değişim sıklığında önemli artışlar olduğu tespit edilmiştir (Becher, 1988). Anlaşıldığı üzere, spontan olarak oluşan kardeş kromatid değişim sıklığı oranları, büyük ölçüde farklılık göstermesine rağmen, bir mutajenik kimyasal ya da ajana maruz kalındıktan sonra, bireysel kardeş kromatid değişim değerlerinde dikkate değer göreceli artışlar beklemenin her zaman olası olacağı bildirilmiştir (Silva ve ark., 2002; Kopjar ve ark., 2007).

2.2.8. Kardeş Kromatid Değişiminde Kanserleşmenin Rolü

Kanserler; hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması, programlı hücre ölümü ve hücrenin ortadan kaldırılması gibi, hücresel metabolik işlev yollarında etkili belirli bir grup gende oluşan genetik ve epigenetik değişimler sonucunda gelişmektedirler (Dhillon ve ark., 1996; Dhillon ve Dhillon, 1998). Hücrede gerçekleşen ve kanserleşmeye zemin hazırlayan her değişim; ister başlatıcı veya isterse ilerletici bir olayla ilişkili olsun, büyük bir kromozomal değişiklik sonucunda ortaya çıkabilmekte ve sitogenetik açıdan keşfedilmeyi gerektirmektedir. Kardeş kromatid değişimleri ve kromozom aberasyonları gibi sitogenetik değişim ya da belirteçler; genomik kararsızlıkların mikroskobik açıdan tanımlanmasına katkı sunabilmektedirler. Değişik genetik kararsızlık sendromlarından muzdarip olan bireylerin deri fibroblastlarında ve periferik kan lenfositlerinde kendiliğinden veya mutajen uyarımı ile oluşan kardeş kromatid değişimleri ile kromozomal aberasyonlar rapor edilmiş ve “Chromosome-breakage syndromes” şeklinde adlandırılan hastalarda kanser geliştirme riskini arttırdığı vurgulanmıştır. Genomik instabiliteye sahip hastalar da kanser oluşumuna eğilim

gösterirler veya bazı neoplazma tiplerinin gelişimi için çok yüksek risk taşırlar (Adhvaryu ve ark., 1988). Genomik instabilite ile ilgili bir örnek vermek gerekirse, hücrel onkogenlerden INT2 ve CTS1 kromozom 11'de, 11q13 ve 11q23 bölgesinde lokalizedir. Bu onkogenlerin genelde pek çok hematolojik hastalıklarla ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bu yüzden, kromozom 11'in çeşitli bölümlerinde olan eksilmeler pek çok kanser tipinin, örneğin Wilms tümörü, meme kanseri, seminoma ve serviks karsinoması gibi kanserlerin gelişimine sebep olmaktadır (Dhillon ve ark., 1996; Dhillon ve Dhillon, 1998).

Pek çok laboratuvar, değişik kanser tiplerine sahip hastalarının somatik hücrelerinde spontan yada mutajenlerin etkisiyle oluşan kardeş kromatid değişimi ile kromozomal aberasyonların sıklığında artış olduğunu rapor etmiştir. Aynı şekilde, bir çok yazar da; serviks uteri kanseri, kanser öncesi ve kanserli serviks uteri lezyonları, kutanöz malignant melanoma, malignant lenfomalar, nazofarengeal karsinoma, meme kanseri ve serviks uterinin epitelyal orijinli kötü huylu tümörü gibi, çeşitli tip kanser hastalarında kardeş kromatid değişimlerinin tekerrür etme oranının çok yüksek olduğunu beyan etmişlerdir. Kromozomal kararsızlığın ortaya çıkarılması ya da teşhis edilmesinin, prostat kanserinin klinik teşhisine ileri düzeyde yardımcı olduğu da ifade edilen bulgular arasında olmuştur. Diğer kanser hastalarında olduğu gibi, ovaryum, akut ve kronik lenfositik lösemi hastalarında da kontrol grubuna oranla daha yüksek sıklıkta kardeş kromatid değişimleri olduğu saptanmıştır. Akciğer, özofagus ve serviks uteri kanseri gibi diğer malign hastalıklara yakalanmış hastaların lenfositlerinde ise kardeş kromatid değişim sıklığında yükselme olduğu ifade edilmiş ise de, Price ve arkadaşları tarafından (1992) yapılan bir çalışma neticesinde tedavi almamış kolorektal karsinomlu hastalar ile normal kontroller arasında kardeş kromatid değişim sıklığında önemli bir farklılığın bulunmadığının belirtilmesi ciddi bir çelişki yaratmıştır (Ghidoni ve ark., 1983; Adhvaryu ve ark., 1988; Price ve ark., 1992; Dhillon ve ark., 1996; Dhillon ve Dhillon, 1998; Cefle ve ark., 2006; Norppa ve ark., 2006).

Bir tümör tarafından etkilenen hastaların periferik kan lenfositlerinde yüksek oranda meydana gelen sitogenetik hasarın; DNA onarım yetersizliğinden dolayı artan DNA kararsızlığına, DNA fragilitesine yol açtığı belirtilmiş ve meme kanseri hastalarında özellikle hastalığın kendisinin kardeş kromatid değişim sıklığının artışıyla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Kanser hastalarında kardeş kromatid değişim

sıklığındaki artışı açıklayan mekanizmaların; tümör hücreleri tarafından üretilip salınan klastojenik ürünler ile tümör gelişiminden dolayı oluşan metabolik stresi de kapsadığı ifade edilmiştir (Kopjar ve ark., 2007). Kontrol grubuna göre, meme kanserli hastaların sağlıklı akrabalarında kardeş kromatid değişim sıklığında artış gözlenmesi, genetik kararsızlık özelliğinin kalıtım yoluyla geçmekte olduğuna bağlanmıştır. Kardeş kromatid değişim mekanizması ve mutasyonel sonuçları çok iyi anlaşılmış olmasa da, kardeş kromatid değişiminin oluşması, kalıtsal yapısal değişikliklerle karakterize olan genetik kararsızlığın bir işareti olarak düşünülmüştür (Roy ve ark., 2000).

Trenz ve arkadaşları tarafından (2003) meme kanserli hastalar ile kontrollerin periferik kan lenfositlerinde yapılan bir çalışma ile, diğer çalışmalara kıyasla, tespit edilen temel kardeş kromatid değişim sıklıkları arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir (Trenz ve ark., 2003). Bununla birlikte, meme kanserli hastaların somatik hücrelerinde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ile primer tümör yapısı arasında önemli bir ilişkinin varlığı araştırmacılar tarafından teyit edilmiştir. Diğer yandan, kontrol grubuna kıyasla, meme kanserli hastalarda hastalığın gelişim döneminin ilerlemesine paralel olarak kardeş kromatid değişim sıklığında pozitif bir artış olduğu da tespit edilmiştir (Husain ve ark., 1992; Dhillon ve ark., 1995). Cheng ve arkadaşları tarafından (1995) yapılan bir çalışma ile cerrahi uygulamanın kardeş kromatid değişim sıklığıyla ilişkili olduğu belirtilerek; cerrahi müdahale sonrası alınan örneklerde kardeş kromatid değişim sıklığında oluşan artışın, cerrahi müdahale öncesi alınan örneklerde saptanan değişim sıklığından daha yüksek olduğu ortaya konmuş ve cerrahi müdahale sırasında kullanılan anestezi ve tedaviye yönelik ilaçlarla, cerrahi müdahaleden kaynaklı stresin bu sıklığın farklılaşmasında pay sahibi olduğu var sayılmıştır (Cheng ve ark., 1995).

2.2.9. Kardeş Kromatid Değişiminde Diğer Etkenlerin Rolü

Tüm bu etkenlerin yanı sıra, özellikle genetik faktörlerin kardeş kromatid değişim sıklığındaki bazı varyasyonları açıklayabiliyor olması ilgi çekicidir. Cheng ve arkadaşları tarafından (1995) yapılan bir çalışma ile kardeş kromatid değişimindeki varyasyonların % 30'unun genetik faktörlerden kaynaklandığı açıkça ortaya konmuştur (Cheng ve ark., 1995). Diğer yandan, kardeş kromatid değişim sıklığını etkileyen faktörler arasında herhangi bir yolla diyetle yer alan mutajenik maddeler ile antioksidantlar da yer almıştır. Özellikle oksidatif metabolizma ile ilişkili enzim

sistemlerinde ve detoksifikasyon yapan sistemlerde oluşabilecek kalıtsal değişiklikler DNA hasar seviyesini değiştirebilmektedirler. Bu değiştirici faktörlerden başka, aşırı kahve kullanımının da kardeş kromatid değişim sıklığını etkilediğinin ifade edilmesi ilgi çekicidir (Kopjar ve ark., 2007). Kardeş kromatid değişim sıklığını ortaya koymak için çok duyarlı bir test olan KKD veya SCE testi, ikincil dereceden bir çok etkenden etkileneğinden dolayı, yeterli sayıda hastanın çalışılmasını gerekli kılmaktadır (Becher, 1988). Bunun yanı sıra, kardeş kromatid değişimleri, periferik T-lenfositlerine bağlı olarak değerlendirildiklerinden, lenfosit sirkülasyonunda oluşacak herhangi bir sistemik değişiklikten etkilenmekte ve böylece kardeş kromatid değişim sıklığında önemli derecede sapmaların olacağı bildirilmektedir (Cheng ve ark., 1995).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu araştırma; diğer sitogenetik yöntemlerle takip edilemeyen hastalarda kardeş kromatid değişim sıklıklarının; meme kanserli hastalarda tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrasında (remisyon döneminde) saptanması ve bu kromozomal kararsızlığın kansere yol açıp açmadığının değerlendirilmesi, tedavi amacıyla kullanılan ilaçların kromozomal kararsızlıkların sebebi olup olmadığının belirlenmesi, tedavi sonrasında kemoterapiden yarar görülüp görülmediğinin anlaşılması ve kardeş kromatid değişim sıklığı analiz yönteminin bir tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağına bilimsel açıdan değerlendirilmesi amacıyla, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Genel Cerrahi Polikliniği ile Samsun Mehmet Aydın Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğine başvuran ve klinisyenler tarafından meme kanseri tanısı konulup henüz kemoterapi almamış ve sigara kullanmamış toplam 25 meme kanserli kadın hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Yaşları hasta yaşlarına eşdeğer olan, uzun süre herhangi bir tedavi almamış, sigara kullanmamış, ailesinde ve kendisinde meme kanseri öyküsü olmamış toplam 22 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak bu araştırma kapsamında incelenerek değerlendirilmiştir. Meme kanserli 25 kadın hastanın her birinden; kemoterapik ilaçla tedavi edilmeden önce, tedavi sürecinde en az 2 kür kemoterapi alındıktan sonra geçen ilk 10. günde ve kemoterapik ilaç etkisinin kalktığı varsayılan remisyon döneminde (Adjuvant kemoterapi bittikten 30 gün sonra) 3 ayrı döneme ait olarak 2'şer cc'lik alınan periferik kan örnekleri ile toplam 22 sağlıklı kadından oluşturulan kontrol grubundaki her bir bireyden de bir defaya mahsus olarak 2'şer cc'lik alınan periferik kan örneklerinden periferik kan kültürleri hazırlanarak kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri belirlenmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalar ile kontrol grubunda yer alan bireyler yapılacak işlemlerle ilgili olarak bilgilendirilmiş ve önceden hazırlanmış onay formları kendilerine imzalatılmıştır.

Tedavi öncesi dönemde kan alınıp sitogenetik kültür şartları uygulanan 25 hastadan; bir hastaya daha sonra kemoterapi uygulanmadığı için bu hastanın tedavi süreci ve sonrası ile ilgili döneme ait kültürleri gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle, tedavi süreci, yani 2 kür kemoterapik ilaç uygulanmasından sonra değerlendirilen hasta sayısı 24 ile sınırlı kalmıştır. Ayrıca, 2 kez ilaç tedavisi alan 3 hastanın tedaviyi yarıda

kesmesi nedeniyle bu hastalardan 3. periferik kan kültürleri de yapılamamıştır. Böylece üç kültür aşamasını tamamlamış olan hasta sayısı toplam 21 olmuştur. Öngörülen kemoterapik ilaçlarla tedavi kürlerinin tamamını alıp tedavilerini tamamlayan 21 hastadan; 13'üne 4 kür boyunca AC ilaç kombinasyonu, 6'sına 6 kür boyunca FEC-FAC ilaç kombinasyonu ve 2'sine ise 4 kür boyunca EC ilaç kombinasyonu uygulanmıştır (Tablo 3). Hasta ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 3: Kemoterapik ilaç kombinasyonlarının kapsamında yer alan antikanser ilaçlar

N	İlaç Kombinasyonları	İlaç Çeşitleri
13	AC Kombinasyonu	Adriyamisin + Siklofosfamid
6	FEC/FAC Kombinasyonu	5-Fluorourasil + Epirubisin + Siklofosfamid
2	EC Kombinasyonu	Epirubisin + Siklofosfamid

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun sayısal dağılımı

Kontrol ve hasta Grubu	Sayısı
Kontrol Grubu	22
Kemoterapi Öncesi Araştırılan Hasta Sayısı	25
Kemoterapi Sürecinde Araştırılan Hasta Sayısı	24
Kemoterapi Sonrasında Araştırılan Hasta Sayısı	21

Meme kanserli hasta grubunda yer alan toplam 25 kadın hastadan ve kontrol amacıyla seçilen toplam 22 sağlıklı kadından onayları alınarak, alınmış olan 2 cc'lik periferik kan; standart periferik kan kültürü ile kültüre edildi. Aynı yönteme göre harvest edilip hazırlanan preparatlar, kardeş kromatid değişimlerini farklı boyayıp görünür ve değerlendirilebilir hale getiren boyama yöntemi ile boyandı (Perry ve Wolf, 1974; Köhler, 1999).

3.2. Periferik Kan Kültürü

Solüsyonlar:

Kültür Ortamı: 20 ml. Fetal Calf Serum (Biological Industries), 2 ml. L-Glutamin (Biological Industries), 1,2 ml. Fitohemagglutinin M (PHA) (Biological Industries) ile 1.0 ml. Penisilin-Streptomisin (Biological Industries) 100 ml. RPMI 1640 Medium (Biological Industries) içine eklenerek hazırlandı ve + 4 C° de saklandı.

BrdU Solüsyonu: 5-bromo-2'deoxyuridine (BrdU) (Sigma). Stok solüsyonu 1mg/ml olacak şekilde 100 mg. BrdU, 100 ml. distile su içinde çözülerek hazırlandı. Her kültür ortamı içerisinde final konsantrasyonu 10-20 µg/ml olacak şekilde, her 10 ml kültür ortamı içine 100-200 µl BrdU ilave edildi.

Hipotonik Solüsyonu: 0,5592 gr. Potasyum Klorür (KCl) (Merck) 100 ml. distile su içerisinde çözülerek hazırlandı (0,075 M KCl).

Fiksatif Solüsyonu: 1 birim Asetik Asit (Merck) ile 3 birim Metanol (Merck) karıştırılarak günlük olarak taze hazırlandı ve kullanıldı.

Periferik Kan Kültürü Yöntemi:

- Heparinize edilmiş steril tüp içinde alınan 2 ml kandan, ağzı kapaklı 10 ml steril kültür ortamı içeren 2 ayrı kültür flaskına 10'ar damla steril koşullarda ilave edildi. Flasklar hafifçe karıştırıldı ve ağzı parafilm ile sarılarak ışıktan etkilenmemesi için her bir flask tamamen ışık almayacak şekilde alüminyum folyo ile sarıldı ve hemen 37 C°'lik etüve konup 72 saatlik süre için inkübasyona bırakıldı.

1.Gün

- 24 saat sonra final konsantrasyonu 10µg/ml olacak şekilde her bir flask ortamına önceden hazırlanmış BrdU solüsyonu ilave edildi. BrdU ilavesini takiben nazikçe karıştırılan her bir flask alüminyum folyo ile sarıldı ve 37 C°'lik etüve kaldırıldı.

3.Gün

1- Her bir kültür flaskına 71. saatte 2 damla kolsemid ilave edildi. Flasklar hafifçe karıştırıldı ve 1 saat süre için tekrar 37 C°'lik etüve bırakıldı.

2- Kùltür flaskları 72. saatte etüvden alındı ve kapakları çıkarılarak flasklar içinde bulunan periferik kan kùltürü pastör pipeti ile hafif hafif karıştırılıp önceden hazırlanmış dereceli konik tüplere ilave edildi. Bu tüplerin içindeki hücrelerin birbirinden ayrılması için köpürtülmeden pastör pipeti vasıtasıyla hafifçe pipetaj yapıldı ve 1200 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

3- 10 dakika santrifüj edildikten sonra, alınan tüplerin dibinde yaklaşık 1 ml kadar çökelti kalacak şekilde üstteki süpernatant su trombu vasıtasıyla çekilip atıldı ve tüp dibinde kalan 1 ml'lik çökelti hafif hafif pipetaj yapıldıktan sonra üstüne 8 ml. hipotonik solüsyonu (0,075 M KCl) yavaş yavaş pipetaj eşliğinde ilave edildi ve tüpler 37C°'lik etüve kaldırılarak 10 dk. bekletildi. Bu süre sonunda tüpler etüvden tekrar alındı ve yine 1200 rpm'de 10 dk. santrifüj edildi.

4- 10 dakika santrifüj edildikten sonra, tüp dibinde 1 ml'lik çökelti kalacak kadar üstteki süpernatant su trombu ile dipteki pellet sarsılmayacak şekilde nazikçe alınıp atıldı. Geriye kalan 1 ml'lik pellet pipet ile hafifçe pipetaj yapıldıktan sonra, pipetaj eşliğinde bu defa 5 ml'lik fiksatif yavaş yavaş ilave edildi. Fiksatif uygulamasından hemen sonra, tüpler yine 1200 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Bu aşamada tarif edilen fiksatif ile yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı.

5- Son fiksatif işleminden sonra, süpernatant, tüp dibinde 1 ml'lik çökelti kalacak ve pellet sarsılmayacak şekilde, su trombu ile nazikçe alınıp atıldı. Tüp dibinde kalan pellet nazik şekilde pipetaj yapılarak preparat hazırlamaya uygun hale getirildi. Bu işlemden sonra, preparat hazırlama işlemi yöntemde ifade edildiği şekilde gerçekleştirildi. Hazırlanan preparatlar, yaşlanmalarının sağlanması için önceden ısısı 37C° 'ye ayarlanmış bir etüve 1 gün süre ile bırakıldı.

Meme kanserli hasta gruplarında ve kontrol grubunda kardeş kromatid değişim sıklığının belirlenmesinde kullanılan periferik kan kùltürü uygulamalarında; kùltür hazırlama işleminden harvest işlemine, preparat hazırlama işleminden kardeş kromatid değişimlerini görünür kılan boyama işlemine kadar, orijinal literatür ile karşılaştırıldığında fark edilecek önemli modifikasyonlar yapılmak suretiyle daha iyi sonuçların elde edilmesi sağlandı.

3.3. Kardeş Kromatid Değişimi Boyama ve Değerlendirme Yöntemi

3.3.1. Kardeş Kromatid Değişimi Boyama Yöntemi

Hoechst 33258 Solüsyonu: Hoechst 33258 (Serva) boyasından stok solüsyonu hazırlamak için; konsantrasyonu 150 µg/ml olacak şekilde 15 mg. Hoechst 33258 boyası alındı ve 100 ml distile suda çözüldü ve daha sonra kullanılmak üzere -20 C°'lik difrizde saklandı.

2x SSC Solüsyonu: 17,5 gr. Sodyum Klorid (NaCl) (Merck) ile 8,8 gr. Sodyum Sitrat (Merck) 1000 ml distile suda çözüldü ve pH'sı Sitrik Asit damlatılmak suretiyle 7,0'ye ayarlandı.

Sitrik Asit Solüsyonu: 1,922gr. Sitrik Asit (Merck) alındı ve 100 ml'lik. bidistile suda çözümlenerek hazırlandı.

Söransan Tamponu: 11,87 gr. diSodyum Hidrojen Fosfat (Na_2HPO_4) (Merck) ile 9,073 gr. Potasyum Hidrojen Fosfat (KH_2PO_4) (Merck) tartılarak ayrı ayrı 1000'er ml. distile suda çözüldü. Tampon çözeltisi hazırlamak için, önce behere Na_2HPO_4 solüsyonundan bir miktar konduktan sonra, üstüne pH'ı 6.8 oluncaya kadar KH_2PO_4 solüsyonundan yeterli miktarda ilave edildi.

Giemsa Solüsyonu (%5'lik): Giemsa azur eosin metilen blue (Merck) boyası ve 5 ml. Giemsa azur eosin metilen blue boyası final konsantrasyon %5 olacak şekilde, 95 ml söransan fosfat tamponuna ilave edilerek hazırlandı.

Boyama Yöntemi :

1. 100 ml 2x SSC solüsyonu içine Hoechst stok solüsyonundan 0,025 ml ilave edilerek boyama solüsyonu hazırlandı. 37 C°'lik etüvde 24 saat süre ile bekletilerek yaşlandırılan preparatlar karanlık ortamda Hoechst boya solüsyonu içinde 15 dk. süre ile bekletildi.
2. 15 dakika bekletilen preparatlar çıkarılarak deiyonize sudan geçirildi.
3. Deiyonize sudan geçirilen preparatlar 2x SSC solüsyonu içinde 256 nm. dalga boyuna sahip UV ışığı altında 10 dk. süre ile bekletildi.
4. 10 dakika sonra UV ışığı altında bekletilen preparatlar alınıp tekrar deiyonize sudan geçirildi.

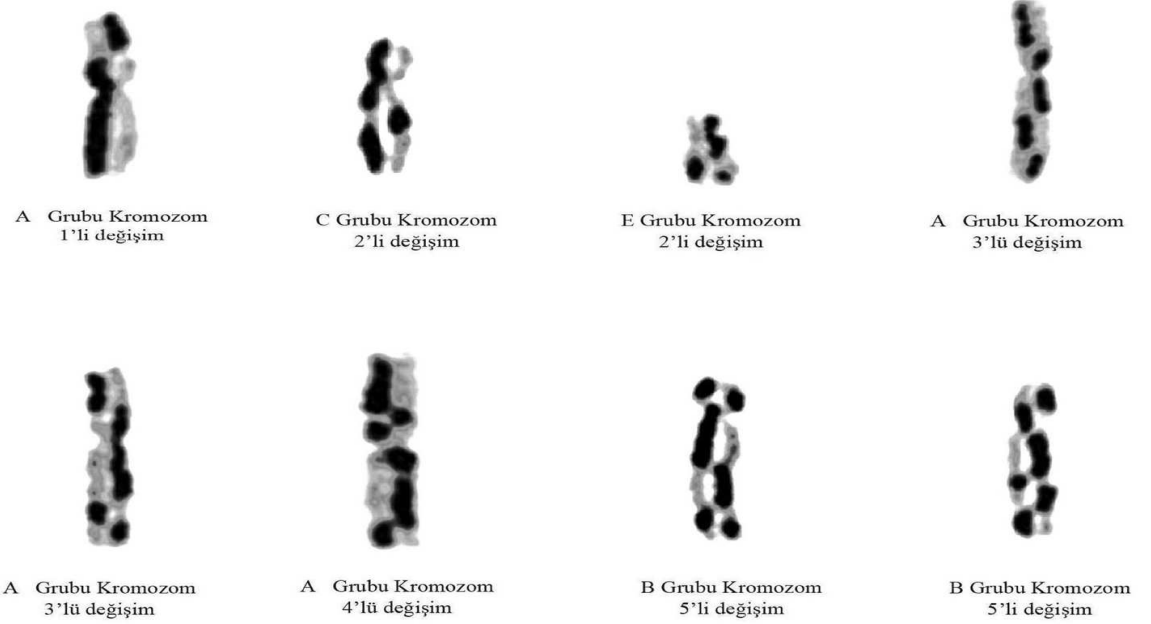
5. Deiyonize sudan geçirilen preparatlar önceden hazırlanan ve ısısı 60 C^o ye getirilen 2x SSC solüsyonu içinde 2 saat süre ile inkübasyona bırakıldı.
6. 2 saat sonra inkübasyondan çıkarılan preparatlar tekrar deiyonize sudan geçirildi.
7. Deiyonize sudan geçirilen preparatlar %5'lik giemsa boya solüsyonunda 5 ile 10 dk. süre ile bekletilerek boyandı. Boyadan çıkarılan preparatlar tekrar deiyonize sudan geçirilerek oda ısısında kurumaya terk edildi (Köhler, 1999).

3.3.2. Kardeş Kromatid Değişimlerinin Değerlendirilmesi

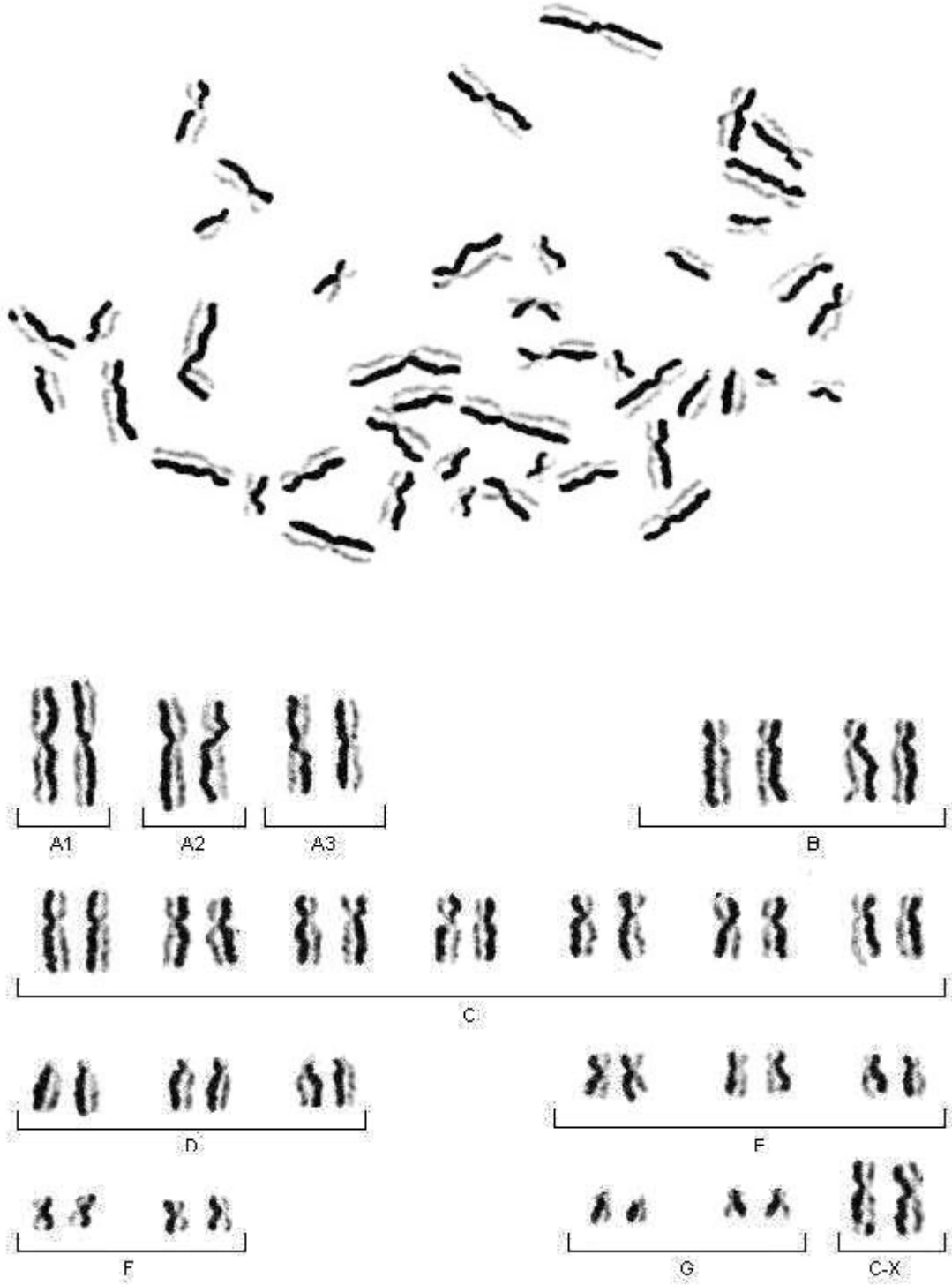
Hasta ve kontrol gruplarından periferik kan kültürü yöntemiyle elde edilen preparatlar, kardeş kromatid değişim sıklıklarının tespit edilmesi amacıyla image analizatöre bağlı Zeiss Axioplan 2 mikroskobu ile incelendi. Kontrol grubu kadınlar ile hasta grubu kadınların her birinden elde edilen preparatlardan iyi boyanan kaliteli metafazlardan toplam 30'unda kardeş kromatid değişim örnekleri değerlendirildi ve görüntü analiz sistemine kaydedildi. Kardeş kromatid değişimleri, özellikle tek, çift veya daha fazla değişim örnekleri bakımından değerlendirilirken, eğer, değişim sadece kromozomun uçlarına denk gelmiş ise tek değişim olduğu ve eğer değişim kromozom kollarının iç kısımlarında yer alan herhangi bir bölgeye denk düşmüş ise çift değişim olduğu varsayımları dikkate alınmıştır. Herhangi bir kromozomda tek, çift ve daha fazla kardeş kromatid değişim tiplerini gösteren örnekler şekil 6'da sunulmuştur (Şekil 6). Hasta ve kontrol grubundan elde edilen preparatlarda iyi dağılan ve kalitesi iyi olan metafazlardaki kromozomlar homologları ile birebir incelenerek değerlendirilmiştir. Kardeş kromatid değişim tip ve sayıları tespit edilirken kromozom boyları ile sentromer pozisyonları dikkate alındığı gibi, özellikle 1971 Paris konferansı ile daha sonra ardışık yapılan Uluslararası Sitogenetik ya da Genetik Kongrelerinde kabul edilip güncellenen standart ya da kriterler de dikkate alınarak, kromozomlar A1, A2, A3, B, C-X, D, E, F, ve G-Y şeklinde 9 ayrı grup halinde değerlendirmeye alınmıştır (Paris Conference, 1971; Acar, 1985; Emre, 1989; Köhler, 1999; Shaffer ve Tommerup, 2005). Bu bilimsel esas ya da kriterler kapsamında hasta ve kontrol grubunda yer alan her kişide incelenen 30 metafaz, önce kromozom gruplarına göre eşleştirilip karyotip haline getirilmiş, sonra, her bir karyotipte bulunan kromozomlar homologları ile birlikte incelenmiş ve böylece tüm kromozomlarla ilgili kardeş kromatid değişimleri tespit edilerek önceden hazırlanmış olan formlara kaydedilerek değerlendirilmiştir. Böylece, her hasta ve

kontrol bireyine ait 30 metafazda bulunan değişimler tespit edilmiş ve ortalama değerleri saptanarak istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan elde edilmiş kardeş kromatid değişim tiplerinin değerlendirildiğini örnekleyen metafaz ve karyotipler şekil 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14'de sunulmuştur.

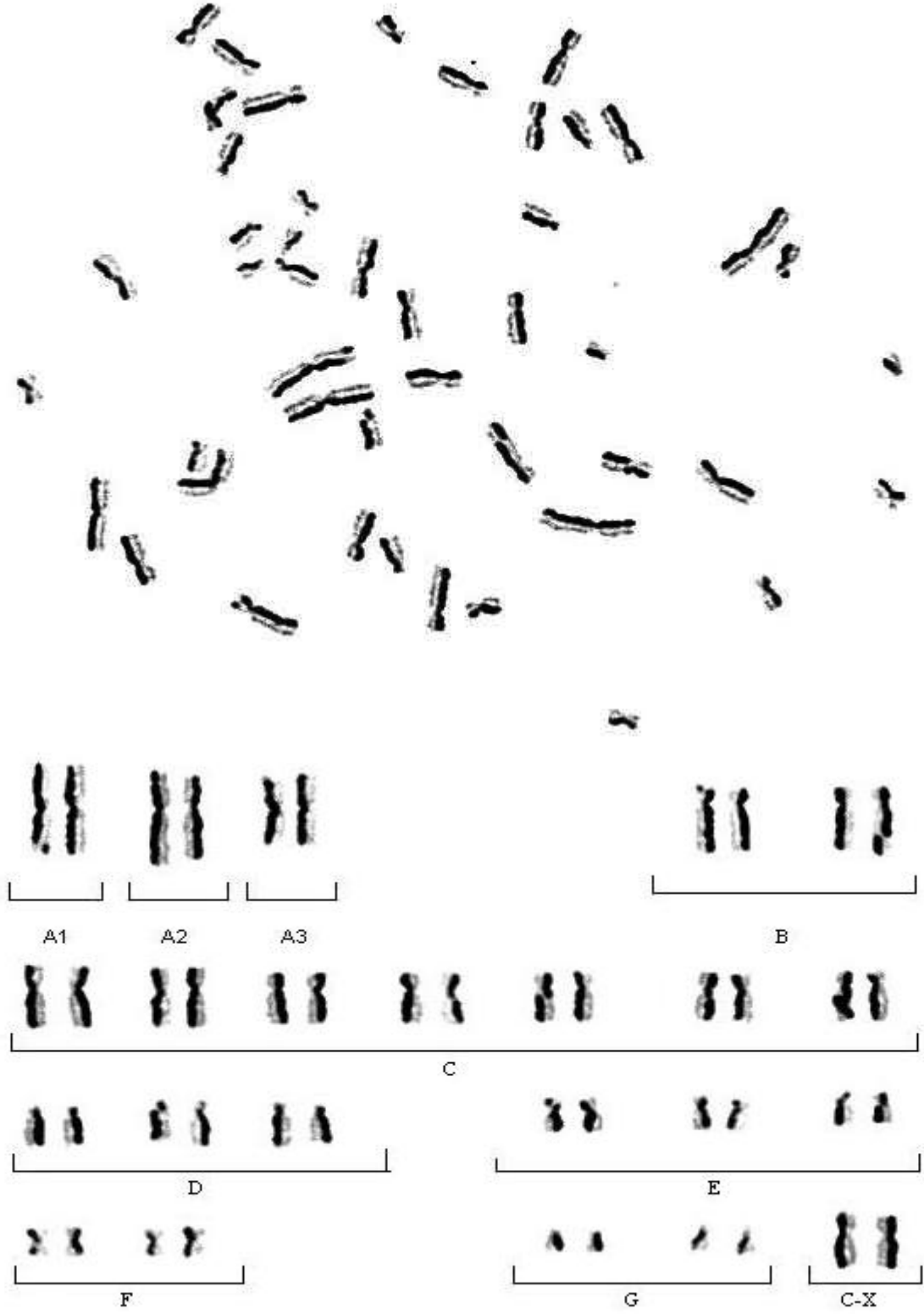
Şekil 6: Kromozomlarda gözlenen farklı kardeş kromatid değişim örnekleri



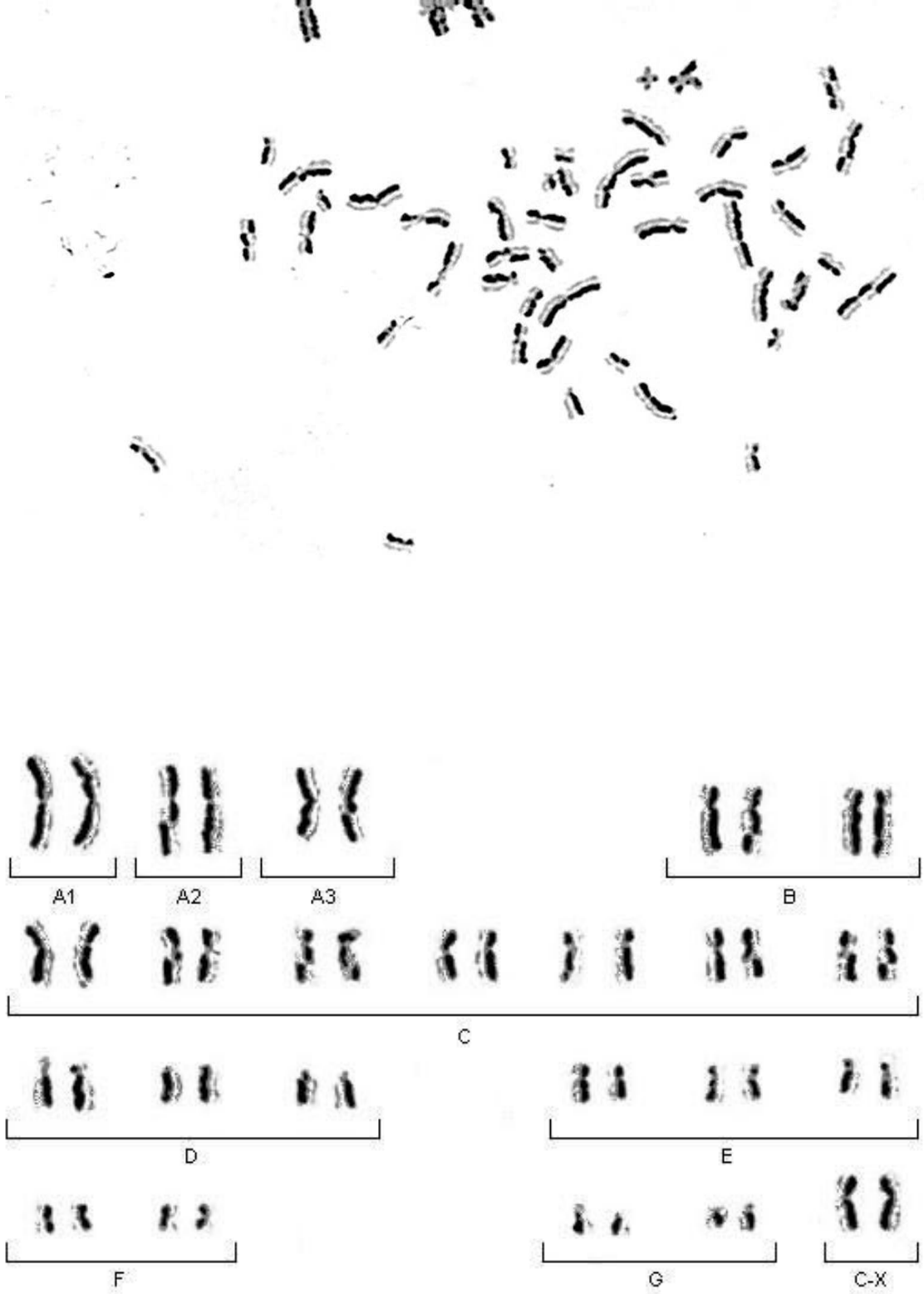
Şekil 7: Kontrol grubunda 12 nolu kadında saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



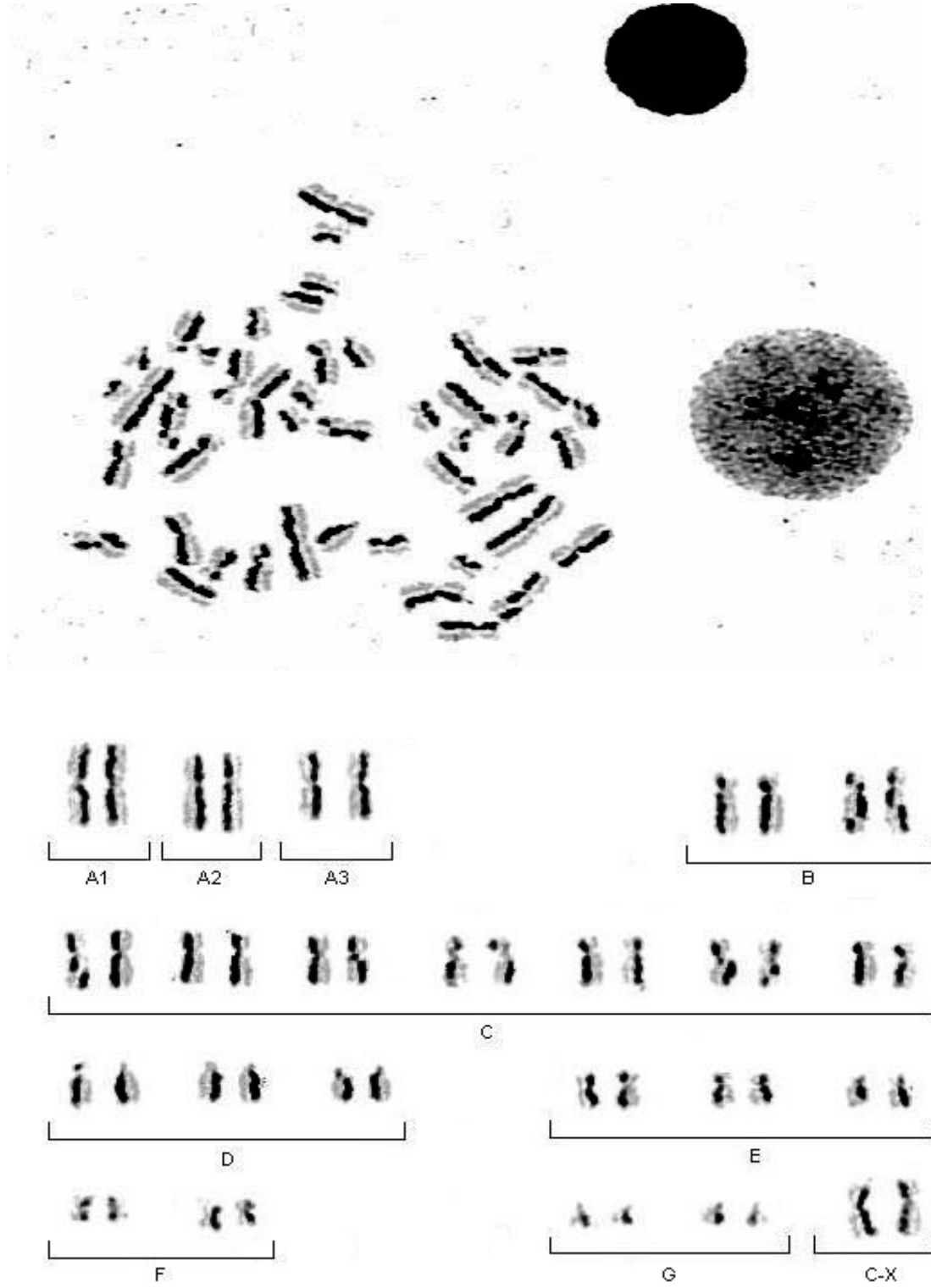
Şekil 8: Kontrol grubunda 16 nolu kadında saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



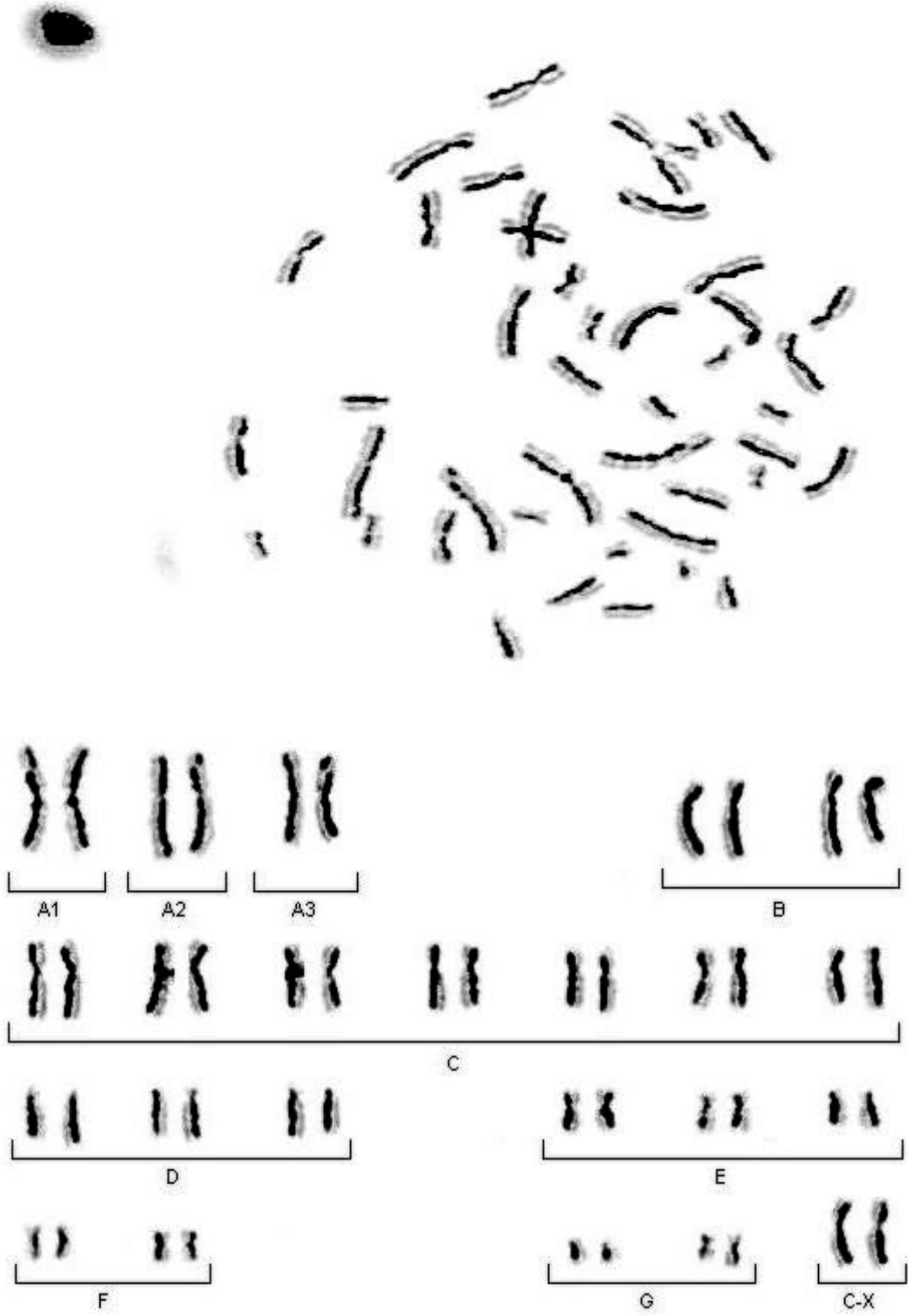
Şekil 9: Tedavi öncesi dönemde 18 nolu hastada saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



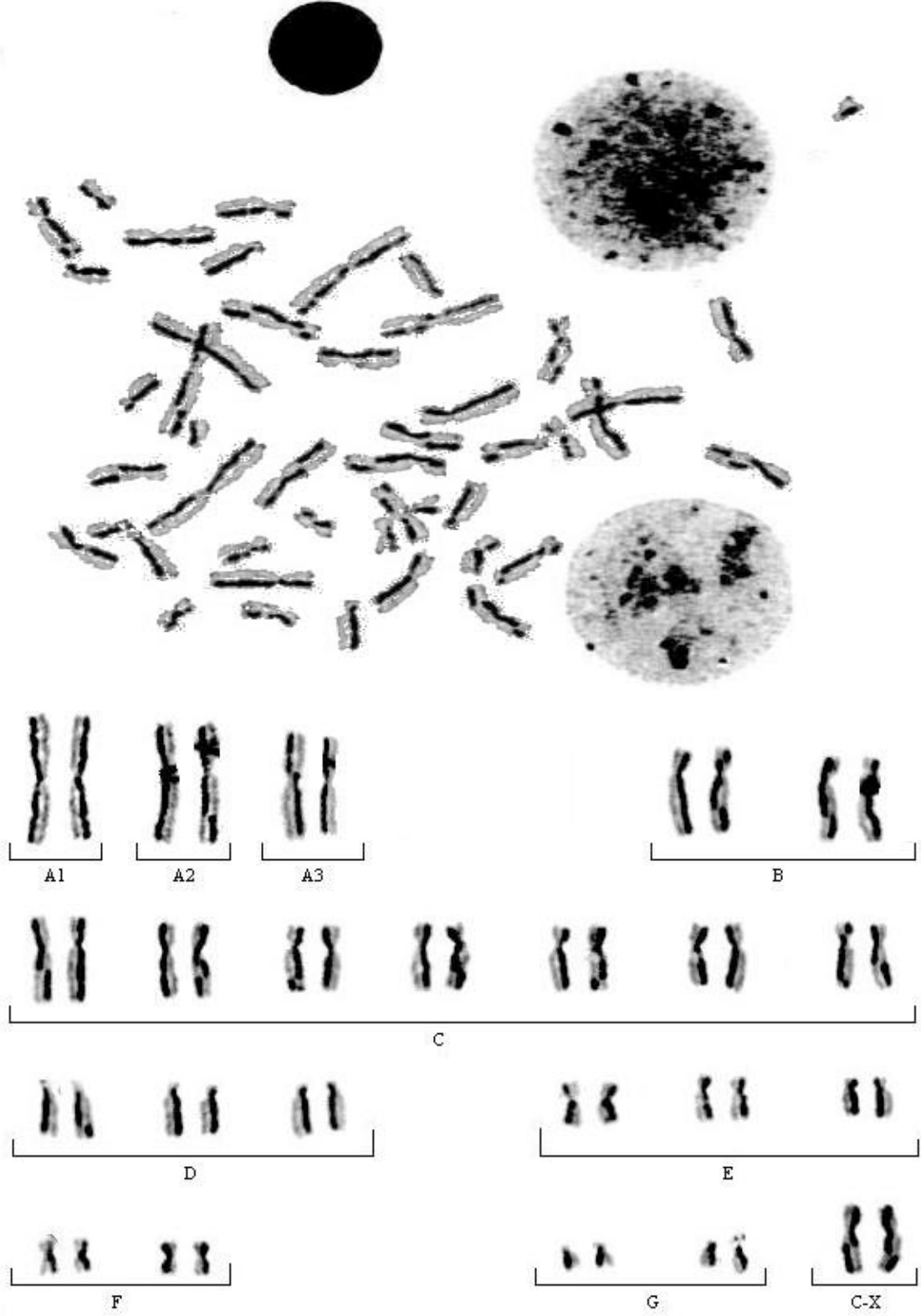
Şekil 10: Tedavi öncesi dönemde 18 nolu hastada saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



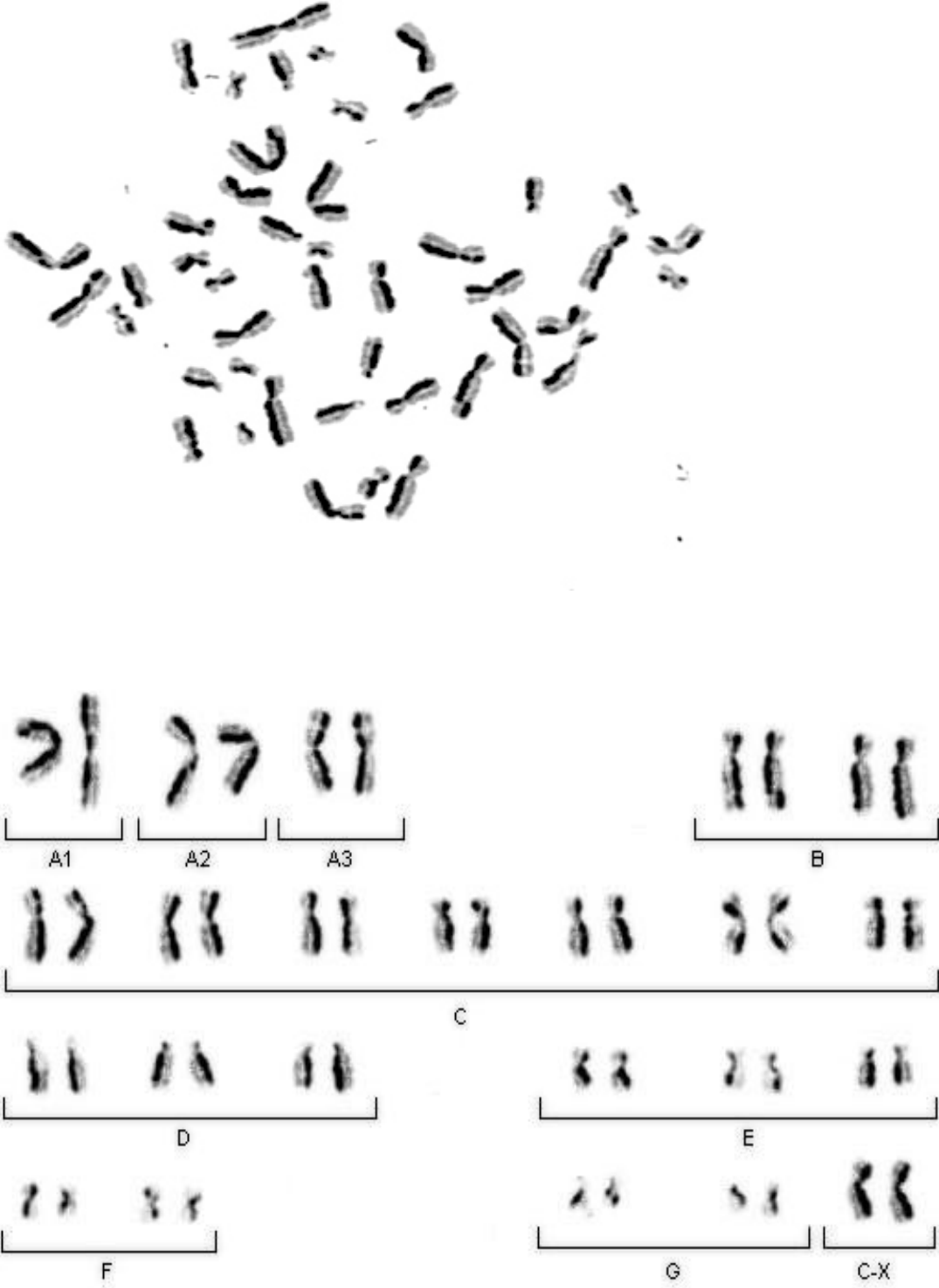
Şekil 11: Tedavi süreci dönemde 08 nolu hastada saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



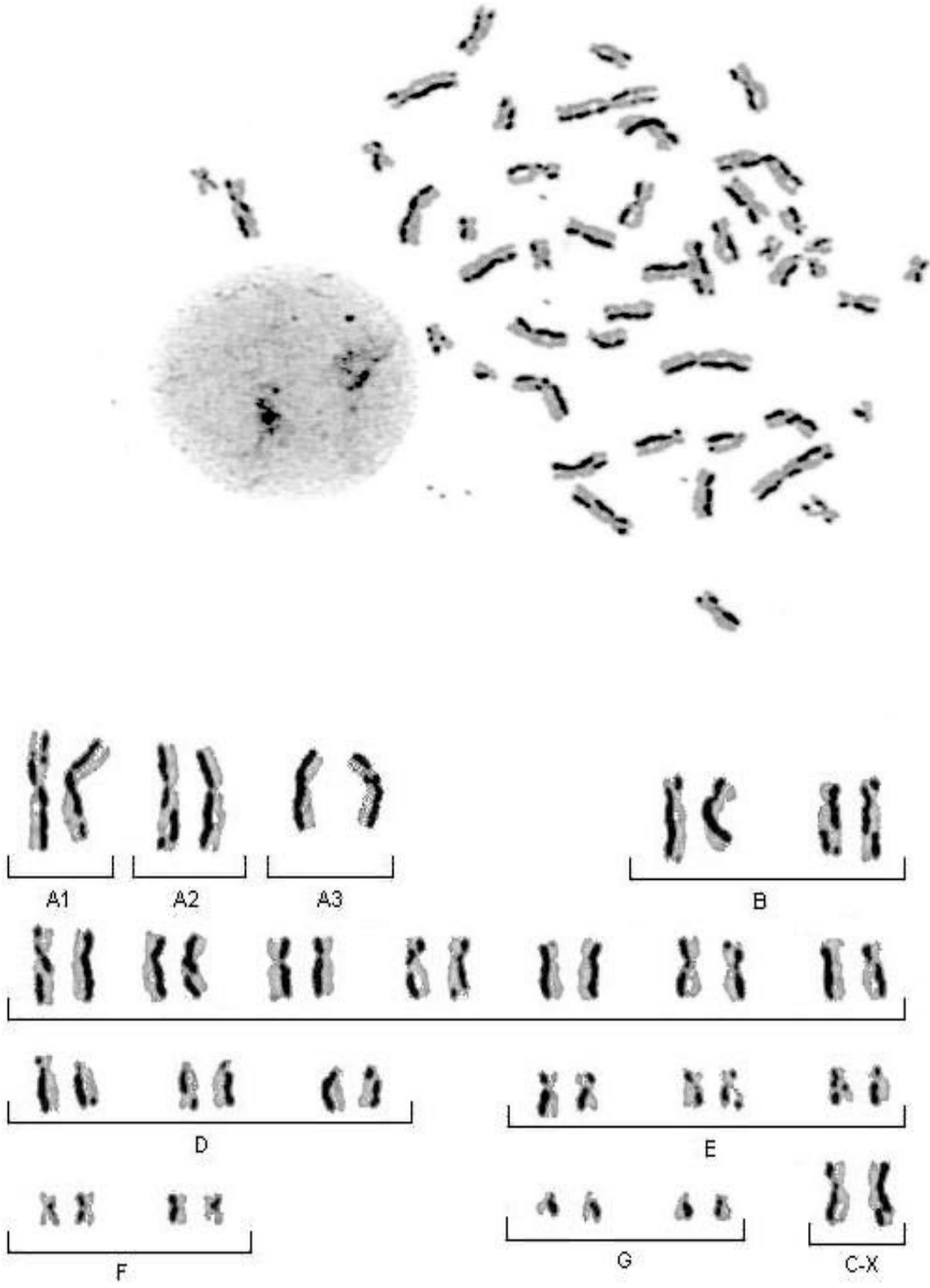
Şekil 12: Tedavi süreci dönemde 20 nolu hastada saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



Şekil 13: Tedavi sonrası dönemde 22 nolu hastada saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



Şekil 14: Tedavi sonrası dönemde 16 nolu hastada saptanan kardeş kromatid değişimlerini gösteren metafaz ve karyotip örneği



3.3.3. Kullanılan İstatistiksel Analiz Yöntemleri

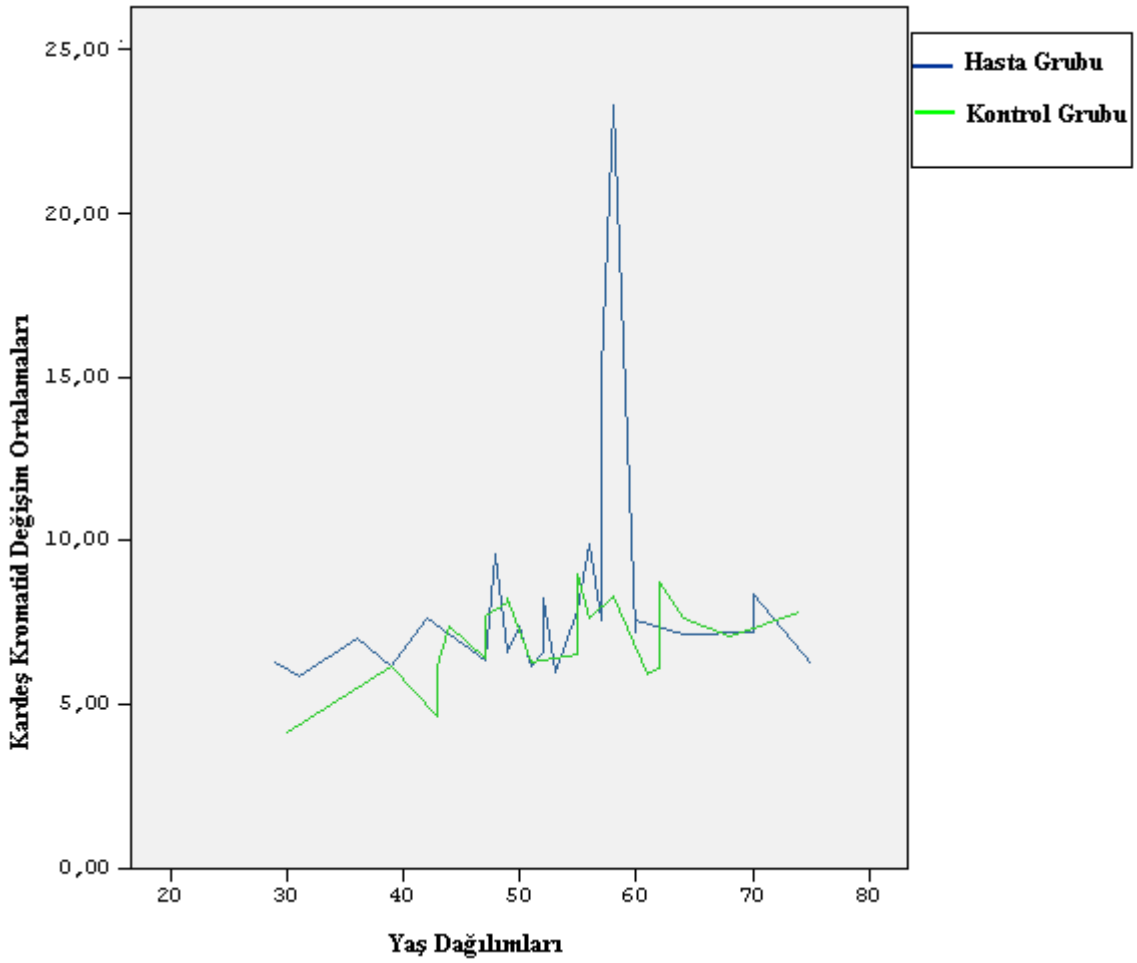
Kontrol grubundan elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları, ile hasta grubundan tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrasında (remisyon dönemi itibarıyla) elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ve ayrıca hasta grubunun üç farklı dönemine ait sıklık ortalamaları birbirleriyle istatistiksel olarak değerlendirmede “SPSS 15,0 Windows Software” programı kullanılmıştır. Kontrol grubu ile hasta gruplarında yaş ortalamaları dikkate alınarak saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel değerlendirilmesinde “Spearman's rho” yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca, hasta grubunun tedaviyi ilgilendiren üç farklı dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubundan saptanan değişim sıklığı ortalamaları istatistiksel açıdan karşılaştırılırken, parametrik olmayan bir test olarak “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, hasta grubunda değişik tedavi dönemlerinde saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının kendi aralarında istatistiksel açıdan kıyaslanması için “Wilcoxon” testi kullanılmıştır. Hasta grubunda farklı tedavi dönemlerinde elde edilmiş kardeş kromatid değişim sıklıklarının özellikle kemoterapik ilaç kombinasyonlarına bağlı olarak değişip değişmediğinin istatistiksel değerlendirilmesi için “Kruskal-Wallis H” testi kullanılmıştır.

IV. BULGULAR

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Genel Cerrahi Polikliniği ile Samsun Mehmet Aydın Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniğine tedavi amacıyla başvuran 25 meme kanserli kadın hasta ile kendisi ve ailesinde meme kanseri öyküsü bulunmayan, sürekli ilaç kullanmadığı bilinen ve hasta gurubunun yaş ortalamasına yakın yaşlarda olan toplam 22 sağlıklı kadın üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma grubu hastalar arasında sigara içen herhangi bir kişi bulunmadığından, kontrol grubu özellikle sigara içmeyen kadınlardan oluşturulmuştur. Hastaların 25'i kemoterapik tedavi süreci boyunca takip edilip kemoterapik tedaviye başlanmadan önce, kemoterapik ilaçlarla tedaviye başlanıp 2 kür kemoterapik ilaç uygulaması yapıldıktan 10 gün sonra ve ilaç tedavisinin kesildiği remisyon döneminde olmak üzere, kardeş kromatid değişim değerlerinde nasıl bir gelişme olduğunu saptamak için, 2'şer ml. periferik kan alınıp periferik kan kültürleri gerçekleştirilmiştir. 25 hastadan birinin (7 numaralı hasta) hiç kemoterapi almaması nedeniyle, sadece tedavi öncesi dönemine ait kardeş kromatid değişim sıklığı tespit edilebildi. Geriye kalan 24 hastadan 3'ünde (12, 14 ve 19 numaralı hastalar), sadece tedavi öncesi ile iki kür kemoterapik ilaç uygulamasından sonra, kan kültürleri gerçekleştirilmiş ve bu iki dönemle ilgili kardeş kromatid değişim değerleri değerlendirilmiştir. Bu 3 hastadan; daha sonra uygulanması gereken 3.4.5.6 kemoterapi kürlerini almadıkları için, tedavi sonrasında ya da remisyon döneminde kan kültürleri yapılamamış ve dolayısıyla bu 3 hastanın tedavi sonrası döneme ait kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri elde edilememiştir. Toplam 25 hastanın 21'inden; tedavi öncesi, 2 kür kemoterapi alındıktan 10 gün sonra, yani tedavi süreci ve tedavinin kesilmesinden 30 gün sonra, yani remisyon döneminde 2'şer ml. periferik kan alınarak, kardeş kromatid değişim sıklıklarını saptamak amacıyla periferik kan kültürleri gerçekleştirilmiştir. Tedavi öncesinde 25 hastadan, tedavi sürecinde 24 hastadan ve tedavi sonrasında ya da remisyon döneminde 21 hastadan yapılan kültürlerden elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleriyle ilgili bulgular, gerek kendi aralarında ve gerekse kontrol grubu arasında istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve tartışılmıştır.

Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması $52,72 \pm 11,407$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $52,32 \pm 10,307$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ve

kemoterapik tedavi öncesinde hasta grubunda elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile iki gruptaki bireylerin yaşları arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı “Spearman’s rho” korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Bu test ile yapılan değerlendirme neticesinde; hastalardan kemoterapi öncesi dönemde saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile hasta yaşları arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı görülmüştür ($P>0,05$). Aynı şekilde, bu test ile yapılan değerlendirme sonucunda, kontrol grubundan elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubu yaşları arasında da anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirlenmiştir ($P>0,05$)(Şekil 15). Kontrol grubunda bulunan kadınların her birinin yaşları ve saptanan kardeş kromatid değişimleri tablo 5’de gösterilmiştir. Aynı şekilde, hasta grubunda bulunan her bir kadının yaşları ile saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri de tablo 6’da açık şekilde sunulmuştur.



Şekil 15: Kemoterapi almamış hasta grubundan tedavi öncesi dönemde elde edilen kardeş kromatid değişimleri ile kontrol grubundan elde edilen kardeş kromatid değişimlerinin yaşa göre dağılımları

4.1. Kontrol Grubu ve Hasta Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamalarının Sunulması

4.1.1. Kontrol Grubunun Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları

22 kadından oluşan kontrol grubunda kardeş kromatid değişim sıklığı ve değişim sıklığı ortalamalarının saptanması amacıyla gerçekleştirilen periferik kan kültürleri neticesinde hazırlanan preparatlarda yapılan analizler ile genel itibarıyla homolog kromozomlara has ve tüm kromozomların ortak değerleri olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklıkları ile bu değişim sıklıklarının ortalama değerleri tablo 5'de gösterildiği gibi olmuş ve istatistiksel açıdan değerlendirilmiştir. 22 sağlıklı

kadından oluşan kontrol grubunda kromozom gruplarına göre, belirlenmiş olan kardeş kromatid değişim sıklığı sayısal dağılımları ise aşağıda verildiği gibi olmuştur.

Kontrol grubunu oluşturan 22 kadında kromozom gruplarına göre saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklıklarının kromozom gruplarına göre sayısal dağılımları; sırasıyla, 1 nolu kadında A1: 24, A2: 22, A3: 15, B: 34, C-X: 93, D: 19, E: 15, F: 05, G-Y: 02, 2 nolu kadında A1: 09, A2: 16, A3: 07, B: 22, C-X: 39, D: 10, E: 10, F: 07, G-Y: 04, 3 nolu kadında A1: 13, A2: 14, A3: 15, B: 26, C-X: 77, D: 22, E: 13, F: 04, G-Y: 01, 4 nolu kadında A1: 06, A2: 19, A3:10, B:34, C-X:82, D: 15, E: 11, F: 00, G-Y: 06, 5 nolu kadında A1: 12, A2: 18, A3: 18, B: 31, C-X: 81, D: 14, E: 10, F: 02, G-Y: 02, 6 nolu kadında A1: 20, A2: 21, A3: 22, B: 40, C-X: 74, D: 27, E: 13, F: 03, G-Y: 02, 7 nolu kadında A1: 10, A2: 19, A3:10, B:31, C-X: 85, D: 19, E: 12, F: 04, G-Y: 06, 8 nolu kadında A1: 14, A2: 15, A3: 23, B: 27, C-X: 64, D: 24, E: 08, F: 08, G-Y: 02, 9 nolu kadında A1: 17, A2: 22, A3: 17, B: 26, C-X: 78, D: 17, E: 17, F: 06, G-Y: 01, 10 nolu kadında A1: 19, A2: 24, A3: 14, B: 35, C-X: 93, D: 20, E: 29, F: 07, G-Y: 05, 11 nolu kadında A1: 13, A2: 13, A3: 09, B: 22, C-X: 61, D: 16, E: 02, F: 00, G-Y: 03, 12 nolu kadında A1: 19, A2: 26, A3: 15, B: 38, C-X: 103, D: 21, E: 16, F: 09, G-Y: 01, 13 nolu kadında A1: 25, A2: 17, A3: 10, B: 34, C-X: 76, D: 23, E: 15, F: 08, G-Y: 04, 14 nolu kadında A1: 19, A2: 21, A3: 15, B: 29, C-X: 103, D: 28, E: 06, F: 08, G-Y: 05, 15 nolu kadında A1: 19, A2: 28, A3: 14, B: 35, C-X: 87, D: 27, E: 13, F: 04, G-Y: 01, 16 nolu kadında A1: 21, A2: 21, A3: 18, B: 42, C-X: 98, D: 31, E: 20, F: 09, G-Y: 09, 17 nolu kadında A1: 18, A2: 21, A3: 18, B: 32, C-X: 111, D: 23, E: 20, F: 14, G-Y: 05, 18 nolu kadında A1: 23, A2: 15, A3: 16, B: 30, C-X: 63, D: 14, E: 11, F: 02, G-Y: 03, 19 nolu kadında A1: 29, A2: 21, A3: 13, B: 34, C-X: 89, D:18, E: 18, F: 04, G-Y: 03, 20 nolu kadında A1: 22, A2: 17, A3: 22, B: 42, C-X: 99, D: 25, E: 10, F: 05, G-Y: 02, 21 nolu kadında A1: 17, A2: 24, A3: 18, B: 32, C-X: 99, D:19, E: 23, F: 06, G-Y: 02, 22 nolu kadında A1: 16, A2: 15, A3:17, B: 31, C-X: 73, D: 15, E: 15, F: 06, G-Y: 04 olarak saptanmıştır. 22 sağlıklı kadından oluşan kontrol grubunun tüm kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı toplam değerleri de; sırasıyla, 1 nolu kadında 229, 2 nolu kadında 124, 3 nolu kadında 185, 4 nolu kadında 183, 5 nolu kadında 188, 6 nolu kadında 222, 7 nolu kadında 196, 8 nolu kadında 185, 9 nolu kadında 201, 10 nolu kadında 246, 11 nolu kadında 139, 12 nolu kadında 248, 13 nolu kadında 212, 14 nolu kadında 234, 15 nolu kadında 228, 16 nolu kadında 269, 17 nolu kadında 262, 18 nolu

kadında 177, 19 nolu kadında 229, 20 nolu kadında 244, 21 nolu kadında 240 ve 22 nolu kadında 192 olarak saptanmış ve bu değerlerden elde edilen ortalama değerler de; yani hücresel ortalama değerler de; sırasıyla, 7.63, 4.13, 6.17, 6.10, 6.27, 7.40, 6.53, 6.17, 6.70, 8.20, 4.63, 8.27, 7.07, 7.80, 7.60, 8.97, 8.73, 5.90, 7.63, 8.13, 8.00, 6.40 şeklinde hesaplanmıştır. Diğer yandan, tüm kontrol grubu kadınlarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin kromozom gruplarına göre dağılımı da gözden geçirilip kromatid değişim sayısı bakımından şu sonuçlara varıldı. Kontrol grubu kadınların; A1 grubu kromozomlarda toplam: 385, A2 grubu kromozomlarda toplam: 429, A3 grubu kromozomlarda toplam: 336, B grubu kromozomlarda toplam: 707, C-X grubu kromozomlarda toplam: 1828, D grubu kromozomlarda toplam: 447, E grubu kromozomlarda toplam: 307, F grubu kromozomlarda toplam: 121 ve G-Y grubu kromozomlarda da toplam: 73 kromatid değişimi saptandı. Bu değerler dikkate alınarak yapılan hesaplamalar neticesinde; A1, A2, A3, B, C-X, D, E, F, G-Y tanımlamalı kromozom gruplarında kardeş kromatid değişim sıklıklarının hücresel ortalama değerleri de saptandı. Bu ortalama sıklık değerlerinin de; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarda: 0.583, A2 grubu kromozomlarda: 0.650, A3 grubu kromozomlarda: 0.509, B grubu kromozomlarda: 1.071, C-X grubu kromozomlarda: 2.769, D grubu kromozomlarda: 0.677, E grubu kromozomlarda: 0.465, F grubu kromozomlarda: 0.183 ve G-Y grubu kromozomlarda: 0.110 olduğu tespit edilerek nihai değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Kontrol grubu kadınlarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ve hücrel ortalama değerler

Kontrol Sayısı	Kontrol Grubu Yaşları	Kromozom Grupları									Toplam Değişim Sayısı	Hücrel Ortalama Değerler
		A1	A2	A3	B	C - X	D	E	F	G - Y		
1	47	24	22	15	34	93	19	15	5	2	229	7.63
2	30	9	16	7	22	39	10	10	7	4	124	4.13
3	39	13	14	15	26	77	22	13	4	1	185	6.17
4	62	6	19	10	34	82	15	11	0	6	183	6.10
5	51	12	18	18	31	81	14	10	2	2	188	6.27
6	44	20	21	22	40	74	27	13	3	2	222	7.40
7	55	10	19	10	31	85	19	12	4	6	196	6.53
8	43	14	15	23	27	64	24	8	8	2	185	6.17
9	47	17	22	17	26	78	17	17	6	1	201	6.70
10	49	19	24	14	35	93	20	29	7	5	246	8.20
11	43	13	13	9	22	61	16	2	0	3	139	4.63
12	58	19	26	15	38	103	21	16	9	1	248	8.27
13	68	25	17	10	34	76	23	15	8	4	212	7.07
14	74	19	21	15	29	103	28	6	8	5	234	7.80
15	64	19	28	14	35	87	27	13	4	1	228	7.60
16	55	21	21	18	42	98	31	20	9	9	269	8.97
17	62	18	21	18	32	111	23	20	14	5	262	8.73
18	61	23	15	16	30	63	14	11	2	3	177	5.90
19	56	29	21	13	34	89	18	18	4	3	229	7.63
20	49	22	17	22	42	99	25	10	5	2	244	8.13
21	47	17	24	18	32	99	19	23	6	2	240	8.00
22	47	16	15	17	31	73	15	15	6	4	192	6.40
Toplam Değişim Sayısı	*52.32	385	429	336	707	1828	447	307	121	73	4633	
Hücrel Ortalama Değerler		0.583	0.65	0.509	1.071	2.769	0.677	0.465	0.183	0.110		7.0197

* Kontrol grubu yaş ortalaması

4.1.2. Hasta Grubunda Tedavi Öncesinde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları

Meme kanserli hastalarda kardeş kromatid değişim sıklıklarının saptanarak değerlendirilmesi, kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin meme kanseri ile muhtemel ilişkisine cevap bulunması ve kemoterapik ilaçların kardeş kromatid değişim sıklıklarını artırıcı ya da azaltıcı etkilerinin olup olmadığının saptanması amacıyla planlanmış olan bu çalışma ile planlanan ve hedeflenen sonuçlara ulaşılabilme için, araştırmanın ilk aşaması olan tedavi öncesi dönemde 25 meme kanserli hastadan alınan periferik kan örnekleriyle yapılan periferik kan kültürlerinden homolog kromozom gruplarıyla ve tüm kromozomlarla ilişkili kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri saptanarak tablo 6'da sunulmuştur. 25 hastadan tedavi öncesi dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri ile 22 sağlıklı kontrolden aynı yöntemle saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri istatistiksel olarak kıyaslanarak değerlendirilmiştir (Tablo 9, Tablo 10).

Araştırma kapsamındaki 25 meme kanserli kadın hastadan tedavi öncesi dönemde gerek kromozom gruplarına göre ve gerekse tüm kromozomlara has olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri; sırasıyla; 1 nolu hastada A1: 30, A2: 21, A3: 18, B: 52, C-X: 103, D: 27, E: 18, F: 11, G-Y: 01, 2 nolu hastada A1: 23, A2: 21, A3: 26, B: 35, C-X: 124, D: 25, E: 15, F: 13, G-Y: 05, 3 nolu hastada A1: 20, A2: 21, A3: 23, B: 45, C-X: 126, D: 26, E: 25, F: 06, G-Y: 05, 4 nolu hastada A1: 20, A2: 21, A3: 21, B: 29, C-X: 93, D: 15, E: 15, F: 11, G-Y: 01, 5 nolu hastada A1: 23, A2: 31, A3:12, B: 33, C-X: 75, D: 18, E: 14, F: 08, G-Y: 02, 6 nolu hastada A1: 10, A2: 14, A3: 18, B: 37, C-X: 92, D: 24, E:15, F: 04, G-Y: 01, 7 nolu hastada A1: 17, A2: 15, A3: 11, B: 33, C-X: 88, D: 21, E: 17, F: 05, G-Y: 06, 8 nolu hastada A1: 19, A2: 21, A3: 12, B: 34, C-X: 93, D: 29, E: 14, F: 04, G-Y: 01, 9 nolu hastada A1: 16, A2: 13, A3: 10, B: 34, C-X: 79, D: 28, E: 09, F: 07, G-Y: 02, 10 nolu hastada A1: 25, A2: 14, A3: 12, B: 35, C-X: 81, D: 22, E: 17, F: 04, G-Y: 00, 11 nolu hastada A1: 19, A2: 16, A3: 12, B: 25, C-X: 68, D: 16, E: 12, F: 05, G-Y: 02, 12 nolu hastada A1: 50, A2: 40, A3: 34, B: 55, C-X: 179, D: 61, E: 21, F: 08, G-Y: 06, 13 nolu hastada A1: 20, A2: 22, A3: 14, B: 27, C-X: 74, D: 17, E: 05, F: 04, G-Y: 01, 14 nolu hastada A1: 12, A2: 12, A3: 10, B: 37, C-X: 90, D: 16, E: 11, F: 05, G-Y: 04, 15 nolu hastada A1: 6, A2: 10, A3: 12, B: 19, C-X: 83, D: 22, E: 13, F: 09, G-Y: 02, 16 nolu hastada A1: 18, A2: 25, A3: 17, B: 40, C-

X: 95, D: 14, E: 13, F: 03, G-Y: 03, 17 nolu hastada A1: 24, A2: 19, A3: 08, B: 23, C-X: 81, D: 17, E: 06, F: 07, G-Y: 00, 18 nolu hastada A1: 78, A2: 59, A3: 48, B: 92, C-X: 268, D: 70, E: 56, F: 11, G-Y: 17, 19 nolu hastada A1: 22, A2: 26, A3: 23, B: 28, C-X: 99, D: 20, E: 17, F: 04, G-Y: 07, 20 nolu hastada A1: 20, A2: 15, A3:17, B: 18, C-X: 75, D: 21, E: 13, F: 06, G-Y: 05, 21 nolu hastada A1: 22, A2: 22, A3: 20, B: 37, C-X: 97, D: 25, E: 16, F: 08, G-Y: 04, 22 nolu hastada A1: 14, A2: 19, A3: 13, B: 33, C-X: 67, D: 12, E: 16, F: 04, G-Y: 01, 23 nolu hastada A1: 15, A2: 22, A3: 12, B: 23, C-X: 73, D: 20, E: 16, F: 03, G-Y: 04, 24 nolu hastada A1: 24, A2: 26, A3: 11, B: 40, C-X: 94, D: 29, E: 08, F: 03, G-Y: 01, 25 nolu hastada A1: 19, A2: 25, A3: 11, B: 37, C-X: 91, D: 17, E: 16, F: 03, G-Y: 02 olarak saptanmıştır. Bunun yanı sıra, yine 25 meme kanserli hasta grubunda tedavi öncesi döneme has olarak yapılan analiz çalışmaları neticesinde; kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı toplam değerleri ise; sırasıyla, 1 nolu hastada 281, 2 nolu hastada 287, 3 nolu hastada 297, 4 nolu hastada 226, 5 nolu hastada 216, 6 nolu hastada 215, 7 nolu hastada 213, 8 nolu hastada 227, 9 nolu hastada 198, 10 nolu hastada 210, 11 nolu hastada 175, 12 nolu hastada 454, 13 nolu hastada 184, 14 nolu hastada 197, 15 nolu hastada 186, 16 nolu hastada 228, 17 nolu hastada 185, 18 nolu hastada 699, 19 nolu hastada 246, 20 nolu hastada 190, 21 nolu hastada 251, 22 nolu hastada 179, 23 nolu hastada 188, 24 nolu hastada 236, 25 nolu hastada 221 olarak saptanmış ve bu değerlerinden elde edilen ortalama değerler, yani hücresel ortalama değerler de; sırasıyla, 9.37, 9.57, 9.90, 7.53, 7.20, 7.17, 7.10, 7.57, 6.60, 7.00, 5.83, 15.13, 6.13, 6.57, 6.20, 7.60, 6.17, 23.30, 8.20, 6.33, 8.37, 5.97, 6.27, 7.87, 7.37 olarak hesaplanmıştır. Diğer yandan, tedavi öncesi dönemde araştırma grubu hastalarda saptanan kardeş kromatid değişimlerinin kromozom gruplarına göre dağılımı da gözden geçirilerek kardeş kromatid değişim sayısı bakımından yapılan değerlendirme ile aşağıda verilen sonuçlar elde edilmiştir. Bu değerlendirme ile tedavi öncesi dönemde 25 kişiden oluşan hasta grubunda yapılan analiz çalışmasında elde edilen kardeş kromatid değişim değerlerinin kromozom gruplarına göre dağılımları; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarda toplam: 576, A2 grubu kromozomlarda toplam: 550, A3 grubu kromozomlarda toplam: 425, B grubu kromozomlarda toplam: 901, C-X grubu kromozomlarda toplam: 2488, D grubu kromozomlarda toplam: 612, E grubu kromozomlarda toplam: 398, F grubu kromozomlarda toplam:156 ve G-Y grubu kromozomlarda da toplam: 83 kromatid

değişimi olduğu saptanmıştır. Bu değerler dikkate alınıp yapılan hesaplama ile A1, A2, A3, B, C-X, D, E, F, G-Y tanımlamalı kromozom gruplarında kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin hücresel ortalama değerler ise; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarda: 0.768, A2 grubu kromozomlarda: 0.733, A3 grubu: 0.566, B grubu kromozomlarda: 1.201, C-X grubu kromozomlarda: 3.317, D grubu kromozomlarda: 0.816, E grubu kromozomlarda: 0.530, F grubu kromozomlarda: 0.208 ve G-Y grubu kromozomlarda: 0.110 şeklinde saptanmış ve nihai değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta grubu kadınlarda tedavi öncesi dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ve hücresel ortalama değerler

Hasta Sayısı	Hasta Protokol No	Hasta Yaşları	Kromozom Grupları									Toplam Değişim Sayısı	Hücresel Ortalama Değerler
			A1	A2	A3	B	C - X	D	E	F	G - Y		
1	1	57	30	21	18	52	103	27	18	11	1	281	9.37
2	2	48	23	21	26	35	124	25	15	13	5	287	9.57
3	3	56	20	21	23	45	126	26	25	6	5	297	9.90
4	4	60	20	21	21	29	93	15	15	11	1	226	7.53
5	5	70	23	31	12	33	75	18	14	8	2	216	7.20
6	6	60	10	14	18	37	92	24	15	4	1	215	7.17
7	7	64	17	15	11	33	88	21	17	5	6	213	7.10
8	8	57	19	21	12	34	93	29	14	4	1	227	7.57
9	9	49	16	13	10	34	79	28	9	7	2	198	6.60
10	10	36	25	14	12	35	81	22	17	4	0	210	7.00
11	11	31	19	16	12	25	68	16	12	5	2	175	5.83
12	12	57	50	40	34	55	179	61	21	8	6	454	15.13
13	13	39	20	22	14	27	74	17	5	4	1	184	6.13
14	14	52	12	12	10	37	90	16	11	5	4	197	6.57
15	15	75	16	10	12	19	83	22	13	9	2	186	6.20
16	16	42	18	25	17	40	95	14	13	3	3	228	7.60
17	17	51	24	19	8	23	81	17	6	7	0	185	6.17
18	18	58	78	59	48	92	268	70	56	11	17	699	23.30
19	19	52	22	26	23	28	99	20	17	4	7	246	8.20
20	20	47	20	15	17	18	75	21	13	6	5	190	6.33
21	21	70	22	22	20	37	97	25	16	8	4	251	8.37
22	22	53	14	19	13	33	67	12	16	4	1	179	5.97
23	23	29	15	22	12	23	73	20	16	3	4	188	6.27
24	24	55	24	26	11	40	94	29	8	3	1	236	7.87
25	25	50	19	25	11	37	91	17	16	3	2	221	7.37
Toplam Değişim Sayısı		*52.72	576	550	425	901	2488	612	398	156	83	6189	
Hücresel Ortalama Değerler			0.768	0.733	0.566	1.201	3.317	0.816	0.530	0.208	0.110		8.252

* Hasta grubu yaş ortalaması

4.1.3. Hasta Grubunda Tedavi Sürecinde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları

Araştırma kapsamındaki 25 meme kanserli kadın hastanın 24'ünden kemoterapi süreci döneme ait olarak kromozom gruplarına göre belirlenmiş olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin dağılımları aşağıdaki gibi olmuştur. Tedavi süreci döneminde araştırma grubunu oluşturan 24 meme kanserli hastada saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin kromozom gruplarına göre dağılımı; sırasıyla; 1 nolu hastada A1: 27, A2: 30, A3: 17, B: 59, C-X: 135, D: 28, E: 20, F: 06, G-Y: 02, 2 nolu hastada A1: 23, A2: 32, A3: 19, B: 34, C-X: 129, D: 46, E: 16, F: 09, G-Y: 06, 3 nolu hastada A1: 22, A2: 21, A3: 15, B: 34, C-X: 106, D: 22, E: 14, F: 02, G-Y: 03, 4 nolu hastada A1: 26, A2: 29, A3: 11, B: 38, C-X: 104, D: 24, E: 19, F: 09, G-Y: 02, 5 nolu hastada A1: 22, A2: 24, A3: 22, B: 26, C-X: 111, D: 16, E: 16, F: 06, G-Y: 01, 6 nolu hastada A1: 53, A2: 57, A3: 48, B: 77, C-X: 197, D: 63, E: 37, F: 18, G-Y: 06, (7 nolu hastada kemoterapik ilaç uygulamasına gerek görülmediğinden araştırmanın bu aşamasında değerlendirilememiştir), 8 nolu hastada A1: 31, A2: 23, A3: 25, B: 34, C-X: 112, D: 25, E: 21, F: 12, G-Y: 04, 9 nolu hastada A1: 36, A2: 29, A3: 26, B: 66, C-X: 140, D: 38, E: 23, F: 07, G-Y: 09, 10 nolu hastada A1: 18, A2: 15, A3: 27, B: 40, C-X: 100, D: 22, E: 18, F: 06, G-Y: 02, 11 nolu hastada A1: 54, A2: 52, A3: 32, B: 77, C-X: 219, D: 58, E: 42, F: 18, G-Y: 08, 12 nolu hastada A1: 19, A2: 31, A3: 15, B: 47, C-X: 96, D: 30, E: 13, F: 06, G-Y: 03, 13 nolu hastada A1: 20, A2: 29, A3: 12, B: 31, C-X: 108, D: 12, E: 15, F: 04, G-Y: 05, 14 nolu hastada A1: 29, A2: 33, A3: 32, B: 36, C-X: 124, D: 28, E: 18, F: 07, G-Y: 04, 15 nolu hastada A1: 15, A2: 19, A3: 10, B: 40, C-X: 119, D: 30, E: 14, F: 04, G-Y: 03, 16 nolu hastada A1: 20, A2: 26, A3: 16, B: 37, C-X: 138, D: 32, E: 17, F: 11, G-Y: 06, 17 nolu hastada A1: 29, A2: 38, A3: 37, B: 42, C-X: 105, D: 34, E: 20, F: 07, G-Y: 08, 18 nolu hastada A1: 17, A2: 21, A3: 25, B: 59, C-X: 152, D: 31, E: 23, F: 14, G-Y: 05, 19 nolu hastada A1: 21, A2: 20, A3: 11, B: 40, C-X: 101, D: 14, E: 13, F: 04, G-Y: 01, 20 nolu hastada A1: 24, A2: 27, A3: 17, B: 38, C-X: 117, D: 31, E: 18, F: 09, G-Y: 06, 21 nolu hastada A1: 34, A2: 32, A3: 35, B: 39, C-X: 146, D: 43, E: 29, F: 11, G-Y: 04, 22 nolu hastada A1: 28, A2: 18, A3: 13, B: 40, C-X: 93, D: 29, E: 25, F: 06, G-Y: 04, 23 nolu hastada A1: 30, A2: 24, A3: 15, B: 38, C-X: 109, D: 31, E: 16, F: 04, G-Y: 05, 24 nolu hastada A1: 21, A2: 22, A3: 23, B: 35, C-X: 110, D: 25, E: 20, F: 07, G-Y: 04, 25 nolu hastada A1: 20, A2: 19, A3: 16, B: 27, C-

X: 91, D: 27, E: 10, F: 06, G-Y: 07 olarak saptanmıştır. Bunun yanında, 24 meme kanserli hasta grubunda tedavi süreci döneminde yapılan analiz çalışmaları ile kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklıklarının toplam değerleri de; sırasıyla, 1 nolu hastada 324, 2 nolu hastada 314, 3 nolu hastada 239, 4 nolu hastada 262, 5 nolu hastada 244, 6 nolu hastada 556, (7 nolu hasta araştırma dışı), 8 nolu hastada 287, 9 nolu hastada 374, 10 nolu hastada 248, 11 nolu hastada 560, 12 nolu hastada 260, 13 nolu hastada 236, 14 nolu hastada 311, 15 nolu hastada 254, 16 nolu hastada 303, 17 nolu hastada 320, 18 nolu hastada 347, 19 nolu hastada 225, 20 nolu hastada 287, 21 nolu hastada 373, 22 nolu hastada 256, 23 nolu hastada 272, 24 nolu hastada 267, 25 nolu hastada 223 olarak saptanmış ve bu değerlendirmelerden elde edilen ortalama sıklık değerleri, yani hücresel ortalama sıklık değerleri de; sırasıyla, 10.80, 10.47, 7.97, 8.73, 8.13, 18.53, 9.57, 12.47, 8.27, 18.67, 8.67, 7.87, 10.37, 8.47, 10.10, 10.67, 11.57, 7.50, 9.57, 12.43, 8.53, 9.07, 8.90, 7.43 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, 2 kür kemoterapik ilaç uygulanışından sonra, tedavi süreci dönemde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklık değerlerinin kromozom gruplarına göre dağılımı ise; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarda toplam: 639, A2 grubu kromozomlarda toplam: 671, A3 grubu kromozomlarda toplam: 519, B grubu kromozomlarda toplam: 1034, C-X grubu kromozomlarda toplam: 2962, D grubu kromozomlarda toplam: 739, E grubu kromozomlarda toplam: 477, F grubu kromozomlarda toplam:193 ve G-Y grubu kromozomlarda da toplam: 108 kromatid değişimi şeklinde olmuştur. Bu değerler ile ilgili olarak yapılan hesaplama neticesinde; A1, A2, A3, B, C-X, D, E, F, G-Y tanımlamalı kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin hücresel ortalama değerleri de; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarda: 0.887, A2 grubu kromozomlarda: 0.931, A3 grubu kromozomlarda: 0.720, B grubu kromozomlarda: 1.436, C-X grubu kromozomlarda: 4.113, D grubu kromozomlarda: 1.026, E grubu kromozomlarda: 0.662, F grubu kromozomlarda: 0.268 ve G-Y grubu kromozomlarda: 0.150 olarak saptanmış ve nihai değerlendirmeye dahil edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta grubu kadınlarda tedavi süreci döneminde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ve hücresel ortalama değerler

Hasta Sayısı	Hasta Protokol No	Kromozom Grupları									Toplam Değişim Sayısı	Hücresel Ortalama Değerler
		A1	A2	A3	B	C - X	D	E	F	G - Y		
1	1	27	30	17	59	135	28	20	6	2	324	10.80
2	2	23	32	19	34	129	46	16	9	6	314	10.47
3	3	22	21	15	34	106	22	14	2	3	239	7.97
4	4	26	29	11	38	104	24	19	9	2	262	8.73
5	5	22	24	22	26	111	16	16	6	1	244	8.13
6	6	53	57	48	77	197	63	37	18	6	556	18.53
7	8	31	23	25	34	112	25	21	12	4	287	9.57
8	9	36	29	26	66	140	38	23	7	9	374	12.47
9	10	18	15	27	40	100	22	18	6	2	248	8.27
10	11	54	52	32	77	219	58	42	18	8	560	18.67
11	12	19	31	15	47	96	30	13	6	3	260	8.67
12	13	20	29	12	31	108	12	15	4	5	236	7.87
13	14	29	33	32	36	124	28	18	7	4	311	10.37
14	15	15	19	10	40	119	30	14	4	3	254	8.47
15	16	20	26	16	37	138	32	17	11	6	303	10.10
16	17	29	38	37	42	105	34	20	7	8	320	10.67
17	18	17	21	25	59	152	31	23	14	5	347	11.57
18	19	21	20	11	40	101	14	13	4	1	225	7.50
19	20	24	27	17	38	117	31	18	9	6	287	9.57
20	21	34	32	35	39	146	43	29	11	4	373	12.43
21	22	28	18	13	40	93	29	25	6	4	256	8.53
22	23	30	24	15	38	109	31	16	4	5	272	9.07
23	24	21	22	23	35	110	25	20	7	4	267	8.90
24	25	20	19	16	27	91	27	10	6	7	223	7.43
Toplam Değişim Sayısı		639	671	519	1034	2962	739	477	193	108	7342	
Hücresel Ortalama Değerler		0.887	0.931	0.720	1.436	4.113	1.026	0.662	0.268	0.150		10.197

4.1.4. Hasta Grubunda Tedavi Sonrasında yada Remisyon Döneminde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ve Ortalamaları

Araştırma kapsamındaki 25 meme kanserli hastadan birine (7 numaralı hasta) cerrahi uygulama sonrası kemoterapik ilacın uygulanmasının gerekli görülmeşi ve ayrıca diğer 3 hastanın da (12, 14, 19 protokol nolu hastalar) ilk iki kemoterapik ilaç uygulamasından sonra 3., 4., 5. ve 6. ilaç uygulamalarını reddettikleri için, araştırmanın bu safhasına, yani tedavi sonrası döneme ait safhaya doğal olarak dahil edilemediler. Bu nedenle, son kemoterapik ilaç uygulanması yapıldıktan sonraki dönemde, yani remisyon döneminde ancak 21 hasta araştırmaya dahil edilebilmiştir. Son kemoterapik ilaç tedavisinden sonraki dönem olan remisyon döneminde araştırılan 21 hastada elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin kromozom gruplarına dağılımı; sırasıyla; 1 nolu hastada A1: 32, A2: 37, A3: 24, B: 68, C-X: 169, D: 51, E: 17, F: 06, G-Y: 06, 2 nolu hastada A1: 30, A2: 31, A3: 20, B: 40, C-X: 83, D: 21, E: 13, F: 08, G-Y: 04, 3 nolu hastada A1: 28, A2: 36, A3: 25, B: 31, C-X: 98, D: 20, E: 10, F: 05, G-Y: 04, 4 nolu hastada A1: 29, A2: 21, A3: 20, B: 43, C-X: 121, D: 32, E: 25, F: 04, G-Y: 04, 5 nolu hastada A1: 34, A2: 30, A3: 22, B: 45, C-X: 148, D: 29, E: 25, F: 08, G-Y: 05, 6 nolu hastada A1: 16, A2: 17, A3: 11, B: 28, C-X: 66, D: 18, E: 12, F: 04, G-Y: 02, (7 nolu hasta, cerrahi uygulamadan sonra ilaç tedavisi önerilmediğinden, araştırmanın bu aşamasına dahil edilmemiştir), 8 nolu hastada A1: 26, A2: 36, A3: 29, B: 66, C-X: 148, D: 42, E: 35, F: 13, G-Y: 07, 9 nolu hastada A1: 37, A2: 53, A3: 26, B: 76, C-X: 214, D: 54, E: 37, F: 12, G-Y: 06, 10 nolu hastada A1: 21, A2: 35, A3: 28, B: 30, C-X: 123, D: 28, E: 16, F: 11, G-Y: 02, 11 nolu hastada A1: 17, A2: 24, A3: 24, B: 30, C-X: 100, D: 27, E: 12, F: 07, G-Y: 03, (12 nolu hasta ilaçla tedavinin diğer kürlerini almayı reddettiğinden, araştırmanın bu aşamasına dahil edilemedi), 13 nolu hastada A1: 21, A2: 32, A3: 12, B: 39, C-X: 127, D: 28, E: 18, F: 06, G-Y: 07, (14 nolu hasta ilaçla tedavinin diğer kürlerini almayı reddettiğinden, araştırmanın bu aşamasına dahil edilemedi), 15 nolu hastada A1: 23, A2: 39, A3: 27, B: 52, C-X: 156, D: 20, E: 27, F: 10, G-Y: 03, 16 nolu hastada A1: 43, A2: 42, A3: 29, B: 69, C-X: 175, D: 36, E: 40, F: 11, G-Y: 14, 17 nolu hastada A1: 38, A2: 42, A3: 36, B: 67, C-X: 161, D: 33, E: 32, F: 15, G-Y: 09, 18 nolu hastada A1: 44, A2: 40, A3: 24, B: 65, C-X: 166, D: 43, E: 36, F: 15, G-Y: 09, (19 nolu hasta ilaçla tedavinin diğer kürlerini almayı reddettiğinden, araştırmanın bu aşamasına dahil edilemedi), 20 nolu hastada A1: 21, A2: 27, A3: 21, B:

34, C-X: 103, D: 21, E: 16, F: 06, G-Y: 05, 21 nolu hastada A1: 45, A2: 42, A3: 39, B: 66, C-X: 201, D: 43, E: 49, F: 15, G-Y: 09, 22 nolu hastada A1: 17, A2: 20, A3: 15, B: 27, C-X: 88, D: 19, E: 08, F: 01, G-Y: 01, 23 nolu hastada A1: 43, A2: 35, A3: 24, B: 51, C-X: 165, D: 31, E: 29, F: 10, G-Y: 09, 24 nolu hastada A1: 25, A2: 28, A3: 28, B: 47, C-X: 124, D: 25, E: 13, F: 11, G-Y: 02, 25 nolu hastada A1: 38, A2: 41, A3: 34, B: 53, C-X: 179, D: 46, E: 24, F: 12, G-Y: 03 olarak saptanmıştır. 21 meme kanserli hasta grubunda tedavi sonrası dönemde kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin toplamları da; sırasıyla, 1 nolu hastada 410, 2 nolu hastada 250, 3 nolu hastada 257, 4 nolu hastada 299, 5 nolu hastada 346, 6 nolu hastada 174, 8 nolu hastada 402, 9 nolu hastada 515, 10 nolu hastada 294, 11 nolu hastada 244, 13 nolu hastada 290, 15 nolu hastada 357, 16 nolu hastada 459, 17 nolu hastada 433, 18 nolu hastada 442, 20 nolu hastada 254, 21 nolu hastada 509, 22 nolu hastada 196, 23 nolu hastada 397, 24 nolu hastada 303, 25 nolu hastada 430 olarak saptanmış ve bu değerlerin hücresel ortalama değerleri ise; sırasıyla; 13.67, 8.33, 8.57, 9.97, 11.53, 5.80, 13.40, 17.17, 9.80, 8.13, 9.67, 11.90, 15.30, 14.43, 14.73, 8.47, 16.97, 6.53, 13.23, 10.10, 14.33 olarak hesaplanmıştır. Diğer yandan, tedavi sonrası ya da remisyon döneminde 21 kişiden oluşan araştırma grubu hastalarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin kromozom gruplarına göre dağılımı da; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarda toplam: 628, A2 grubu kromozomlarda toplam: 708, A3 grubu kromozomlarda toplam: 518, B grubu kromozomlarda toplam: 1027, C-X grubu kromozomlarda toplam: 2915, D grubu kromozomlarda toplam: 667, E grubu kromozomlarda toplam: 494, F grubu kromozomlarda toplam:190 ve G-Y grubu kromozomlarda toplam: 114 şeklinde saptanmıştır. Bu sıklık değerleri dikkate alınarak yapılan hesaplama ile; A1, A2, A3, B, C-X, D, E, F, G-Y tanımlamalı kromozom gruplarında kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin hücresel ortalama değerleri; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarda: 0.996, A2 grubu kromozomlarda: 1.123, A3 grubu kromozomlarda: 0.822, B grubu kromozomlarda: 1.630, C-X grubu kromozomlarda: 4.627, D grubu kromozomlarda: 1.058, E grubu kromozomlarda: 0.784, F grubu kromozomlarda 0.301 ve G-Y grubu kromozomlarda: 0.181 olarak saptanarak nihai değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta grubu kadınlarda tedavi sonrası dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ve hücresel ortalama değerler

Hasta Sayısı	Hasta Protokol No	Kromozom Grupları									Toplam Değişim Sayısı	Hücresel Ortalama Değerler
		A1	A2	A3	B	C - X	D	E	F	G - Y		
1	1	32	37	24	68	169	51	17	6	6	410	13.67
2	2	30	31	20	40	83	21	13	8	4	250	8.33
3	3	28	36	25	31	98	20	10	5	4	257	8.57
4	4	29	21	20	43	121	32	25	4	4	299	9.97
5	5	34	30	22	45	148	29	25	8	5	346	11.53
6	6	16	17	11	28	66	18	12	4	2	174	5.80
7	8	26	36	29	66	148	42	35	13	7	402	13.40
8	9	37	53	26	76	214	54	37	12	6	515	17.17
9	10	21	35	28	30	123	28	16	11	2	294	9.80
10	11	17	24	24	30	100	27	12	7	3	244	8.13
11	13	21	32	12	39	127	28	18	6	7	290	9.67
12	15	23	39	27	52	156	20	27	10	3	357	11.90
13	16	43	42	29	69	175	36	40	11	14	459	15.30
14	17	38	42	36	67	161	33	32	15	9	433	14.43
15	18	44	40	24	65	166	43	36	15	9	442	14.73
16	20	21	27	21	34	103	21	16	6	5	254	8.47
17	21	45	42	39	66	201	43	49	15	9	509	16.97
18	22	17	20	15	27	88	19	8	1	1	196	6.53
19	23	43	35	24	51	165	31	29	10	9	397	13.23
20	24	25	28	28	47	124	25	13	11	2	303	10.10
21	25	38	41	34	53	179	46	24	12	3	430	14.33
Toplam Değişim Sayısı		628	708	518	1027	2915	667	494	190	114	7261	
Hücresel Ortalama Değerler		0.996	1.123	0.822	1.630	4.627	1.058	0.784	0.301	0.181		11.525

4.2. Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi, Tedavi Süreci ve Tedavi Sonrası Dönemlerine Ait Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

4.2.1. Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Döneminde Saptanan Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

Yapılan sitogenetik analizler sonucunda; 22 kişiden oluşan kontrol grubunda saptanan kardeş kromatid değişim değerleri (Tablo 5) ile 25 kişiden oluşan meme kanserli hasta grubunda kemoterapik ilaçlarla tedaviye başlanmadan önce, yani kemoterapik tedavi öncesinde saptanan kardeş kromatid değişim değerleri (Tablo 6), kontrol grubundan elde edilen değerlere göre önemlilik gösterip göstermediğini test etmek amacıyla “Mann-Whitney U testi” kullanılarak istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır (Özdamar, 2003). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda, tablo 9’da da görüldüğü üzere, aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. 22 kişiden oluşan kontrol grubunun kardeş kromatid değişim ortalaması; minimum değeri olan 4.13 ile maksimum değeri 8.97 olan iki değer arasında yer alan tüm kardeş kromatid değişim sıklıklarının hesaplanması ile 7.019 ± 1.24580 olarak saptanmış ve 25 kişiden oluşan hasta grubundan tedavi öncesi dönemde elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması ise minimum değeri olan 5.83 ile maksimum değeri 23.30 şeklindeki iki değer arasında yer almış tüm değişim sıklığı ortalamalarının hesaplanması sonucunda 8.252 ± 3.67613 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun değişim sıklığı genel ortalama değeri ile tedavi öncesi dönemde araştırılan hasta grubunda saptanan değişim sıklığı genel ortalama değeri istatistiksel açıdan karşılaştırıldı ve p değerinin 0.502 olduğu anlaşıldı ve iki gruba ait iki araştırma parametresi arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p > 0.05$)(Tablo 9)(Şekil 16).

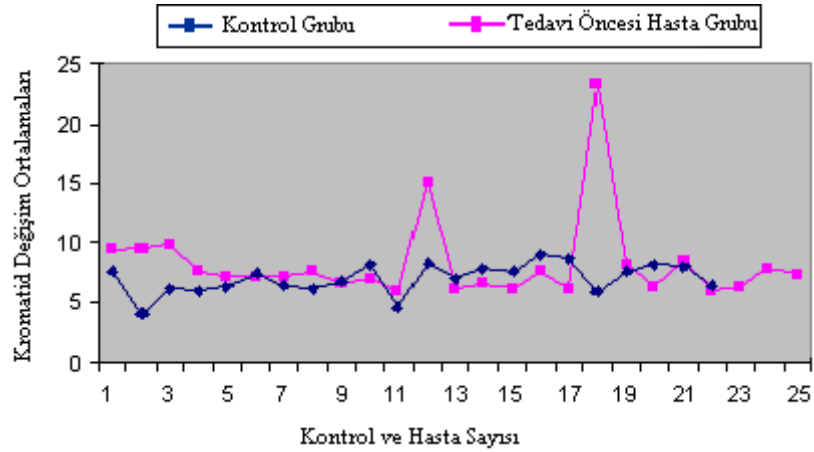
Kontrol grubundaki her bireyin 30 metafazında gözlenen ve kromozom gruplarına dağılımları dikkate alınarak saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 5) ile kemoterapik tedaviden önce araştırılan meme kanserli hastaların her birinin 30 metafazında görülen ve kromozom gruplarına dağılımları nazarı dikkate alınıp saptanan değişim sıklığı değerleri (Tablo 6) istatistiksel açıdan karşılaştırılarak test edilmiştir. İstatistiksel açıdan yapılan değerlendirmeler neticesinde, kontrol ve hasta

grubunun; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.097 olduğu ve söz konusu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$), A2 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.570 olduğu ve iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın görülmediği ($p>0.05$), A3 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.991 olduğu ve iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın görülmediği ($p>0.05$), B grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.358 olduğu ve gözlenen iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p>0.05$), C-X grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.258 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$), D grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.393 olduğu ve gözlenen iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$), E grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.435 olduğu ve saptanmış bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın görülmediği ($p>0.05$), F grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.569 olduğu ve gözlenen iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$) ve G-Y grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.442 olduğu ve gözlenen iki değişim sıklığı değeri arasında da anlamlı bir farkın bulunmadığı anlaşılmıştır ($p>0.05$) (Tablo10).

Tablo 9: Tedavi öncesi dönemde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı genel ortalamasının istatistiksel sonuçları

Araştırma Grupları	Minimum Değer	Maksimum Değer	Standart Sapma	Genel Ortalama	p*
Kontrol Grubu	4.13	8.97	±1.24580	7.019	0.502
Hasta Grubu	5.83	23.30	±3.67613	8.252	

* $p > 0.05$ anlamsızlığı ifade etmektedir. Değerlendirme Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır



Şekil 16: Tedavi öncesi dönemde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı ortalamalarının grafiksel dağılımı

Tablo 10: Tedavi öncesi dönemde hasta grubunun kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

Kromozom Grupları	Hasta Grupları	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	Standart Sapma	Ortalama	p*
A1	Kontrol	0.20	0.,97	± 0.18623	0.5833	0.097
	T. Öncesi Hastalar	0.33	2.60	± 0.45588	0.7680	
A2	Kontrol	0.43	0.93	± 0.13403	0.6500	0.570
	T. Öncesi Hastalar	0.33	1.97	± 0.33569	0.7333	
A3	Kontrol	0.23	0.77	± 0.14298	0.5091	0.991
	T. Öncesi Hastalar	0.27	1.60	± 0.29596	0.5667	
B	Kontrol	0.73	1.40	± 0.18496	1.0712	0.358
	T. Öncesi Hastalar	0.60	3.07	± 0.48938	1.2013	
C - X	Kontrol	1.30	3.70	± 0.56596	2.7697	0.258
	T. Öncesi Hastalar	2.23	8.93	± 1.40268	3.3173	
D	Kontrol	0.33	1.03	± 0.17799	0.6773	0.393
	T. Öncesi Hastalar	0.40	2.33	± 0.44380	0.8160	
E	Kontrol	0.07	0.97	± 0.19612	0.4652	0.435
	T. Öncesi Hastalar	0.17	1.87	± 0.31372	0.5307	
F	Kontrol	0.00	0.47	± 0.10826	0.1833	0.569
	T. Öncesi Hastalar	0.10	0.43	± 0.09826	0.2080	
G - Y	Kontrol	0.03	0.30	± 0.06853	0.1106	0.442
	T. Öncesi Hastalar	0.00	0.57	± 0.11656	0.1107	

* p>0.05 anlamsızlığı ifade etmektedir. Değerlendirmeler Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır

4.2.2. Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Süreci Döneminde Saptanan Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

Yapılan sitogenetik analizler sonucunda; 22 kişilik kontrol grubundan saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 5) ile 24 kişilik meme kanserli hasta grubundan, iki kür ilaç tedavi uygulanması yapıldıktan sonraki dönemde elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 7) arasında bilimsel anlamda herhangi bir ilişkinin var olup olmadığının saptanması amacıyla “Mann-Whitney U testi” kullanılarak istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır (Özdamar, 2003). Yapılan istatistiksel değerlendirmeler neticesinde, tablo 11’de de görüldüğü gibi, aşağıda sırayla sunulan bilimsel sonuçlara varılmıştır. 22 kişilik kontrol grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması; minimum değeri olan 4.13 ile maksimum değeri 8.97 olan iki değer arasında yer alan tüm kardeş kromatid değişim sıklıklarının hesaplanması ile 7.019 ± 1.24580 olarak saptanmış ve 24 kişilik hasta grubunda tedavi süreci döneminde gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması ise yine minimum değer olan 7.43 ile maksimum değer olan 18.67 şeklindeki iki değer arasında yer almış tüm değişim ortalamalarının hesaplanması sonucunda 10.197 ± 2.95808 olarak belirlenmiştir. Bu hesaplamalar ile ortaya konan kontrol grubunun değişim sıklığı genel ortalaması ile tedavi süreci döneminde araştırılan hasta grubunda elde edilen değişim sıklığı genel ortalamasının istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde p değerinin 0.000 olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel yöntemle karşılaştırılan kontrol ve hasta grubuna ait bu iki parametre arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu anlaşılmıştır ($p < 0.01$)(Tablo 11)(Şekil 17).

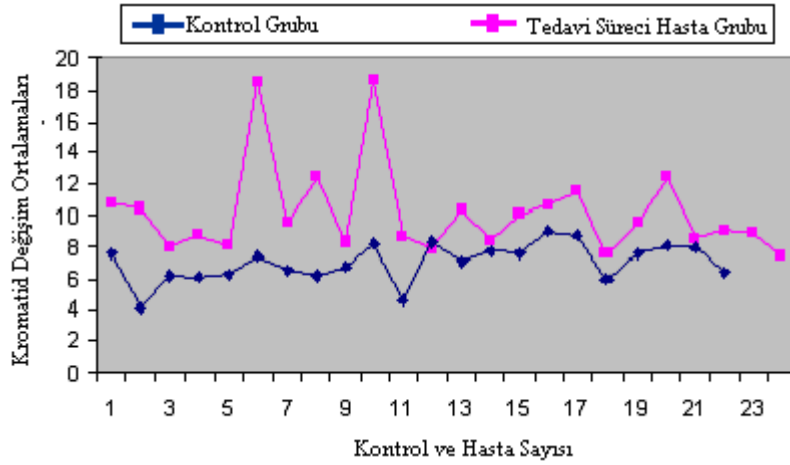
Kontrol grubunda yer alan her bireye ait 30 metafazda belirlenen ve kromozom gruplarına dağılımları dikkate alınıp saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 5) ile kemoterapik tedavi sürecinde araştırılan meme kanserli hastaların her birinin 30 metafazında elde edilen ve kromozom gruplarına dağılımları dikkate alınıp belirlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 7) istatistiksel açıdan değerlendirmeye alınmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirme neticesinde, kontrol ve hasta grubunun; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.000 olduğu ve iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın bulunduğu ($p < 0.01$), A2

grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak elde edilmiş p değerinin 0.000 olduğu, bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark gözlendiği ($p<0.01$), A3 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak p değerinin 0.025 olduğu ve gözlenmiş olan bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), B grubu kromozomlarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak elde edilen p değerinin 0.001 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.01$), C-X grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak belirlenen p değerinin 0.000 olduğu ve gözlenen iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın olduğu ($p<0.01$), D grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak belirlenmiş p değerinin 0.000 olduğu ve saptanmış olan bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın gözlendiği ($p<0.01$), E grubu kromozomlarında elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkan p değerinin 0.003 olduğu ve ortaya çıkarılan bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın tespit edildiği ($p<0.01$), F grubu kromozomlarında görülen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak belirlenen p değerinin 0.045 olduğu ve saptanan bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.05$) ve G-Y grubu kromozomlarında elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanmış olan p değerinin 0.059 olduğu ve bu iki değişim değeri arasında ise anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$)(Tablo 12).

Tablo 11: Tedavi süreci dönemde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı genel ortalamasının istatistiksel sonuçları

Araştırma Grupları	Minimum Değer	Maksimum Değer	Standart Sapma	Genel Ortalama	p
Kontrol Grubu	4.13	8.97	± 1.24580	7.019	0.000*
Hasta Grubu	7.43	18.67	± 2.95808	10.197	

* $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir. Değerlendirme Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır



Şekil 17: Tedavi süreci döneminde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı ortalamalarının grafiksel dağılımı

Tablo 12: Tedavi süreci döneminde hasta grubunun kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

Kromozom Grupları	Hasta Grupları	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	Standart Sapma	Ortalama	p
A1	Kontrol	0.20	0.97	±0.18623	0.5833	0.000**
	T. Süreci Hastalar	0.50	1.80	±0.32966	0.8875	
A2	Kontrol	0.43	0.93	±0.13403	0.6500	0.000**
	T. Süreci Hastalar	0.50	1.90	±0.33195	0.9319	
A3	Kontrol	0.23	0.77	±0.14298	0.5091	0.025*
	T. Süreci Hastalar	0.33	1.60	±0.32390	0.7208	
B	Kontrol	0.73	1.40	±0.18496	1.0712	0.001**
	T. Süreci Hastalar	0.87	2.57	±0.47027	1.4361	
C - X	Kontrol	1.30	3.70	±0.56596	2.7697	0.000**
	T. Süreci Hastalar	3.03	7.30	±1.03792	4.1139	
D	Kontrol	0.33	1.03	±0.17799	0.6773	0.000**
	T. Süreci Hastalar	0.40	2.10	±0.40396	1.0264	
E	Kontrol	0.07	0.97	±0.19612	0.4652	0.003**
	T. Süreci Hastalar	0.33	1.40	±0.24697	0.6625	
F	Kontrol	0.00	0.47	±0.10826	0.1833	0.045*
	T. Süreci Hastalar	0.07	0.60	±0.13918	0.2681	
G - Y	Kontrol	0.03	0.30	±0.06853	0.1106	0.059
	T. Süreci Hastalar	0.03	0.30	±0.07356	0.15	

* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılığı ve ** p<0,01 ise ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir.

Değerlendirmeler Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır

4.2.3. Kontrol Grubuna Ait Kardeş Kromatid Değişim Değerleri ile Hasta Grubunun Tedavi Sonrası Döneminde Saptanan Değişim Değerlerinin Karşılaştırılması

Sitogenetik analizler sonucunda; 22 kişilik kontrol grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 5) ile 21 kişilik meme kanserli hasta grubunda kemoterapik ilaçlarla sürdürülen tedavi tamamlandıktan bir süre sonraki remisyon döneminde elde edilmiş kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 8), araştırmanın bilimsel değerini ortaya çıkarmak amacıyla, istatistiksel olarak karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve istatistiksel değerlendirmede “Mann-Whitney U testi” kullanılmıştır (Özdamar, 2003). İstatistiksel değerlendirmeler neticesinde, tablo 13’de de görüldüğü gibi, aşağıda sunulan bilimsel sonuçlara varılmıştır. 22 kişilik kontrol grubuna ait kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamasının; minimum değer olan 4.13 ile maksimum değer olan 8.97 arasında yer almış tüm kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerlerinin hesaplanması sonucunda 7.019 ± 1.24580 olduğu belirlenmiştir. 21 kişilik hasta grubunda tedavi sonrası remisyon döneminde elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ise minimum değer olan 5.80 ile maksimum değer olan 17.17 iki değer arasında bulunan tüm kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının hesaplanması sonucunda 11.525 ± 3.33066 olduğu anlaşılmıştır. Kontrol grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalama değeri ile tedavi sonrası remisyon döneminde araştırılan hasta grubunun değişim sıklığı genel ortalaması istatistiksel açıdan kıyaslandığında, p değerinin 0.000 olduğu belirlenmiştir ve kontrol ile hasta grubuna ait bu iki parametre arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu anlaşılmıştır ($p < 0.01$) (Tablo 13)(Şekil 18).

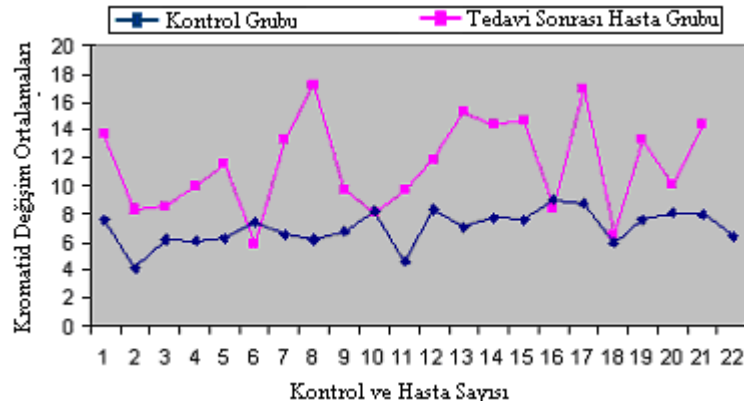
Kontrol grubuna dahil her bireyin 30 metafazında saptanan ve kromozom gruplarına dağılımları nazarı dikkate alınarak elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 5) ile kemoterapik tedaviden sonra remisyon döneminde araştırılan meme kanserli hasta grubuna dahil her bireyin 30 metafazında elde edilen ve kromozom gruplarına dağılımları göz önüne alınarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 8) istatistiksel açıdan karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla yapılan istatistiksel değerlendirmeler ile kontrol ve hasta grubunun; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim değerleri ile ilgili olarak belirlenen p değerinin 0.000 olduğu ve gözlenen bu iki değişim sıklığı değeri arasında

ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.01$), A2 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkarılan p değerinin 0.000 olduğu, belirlenen bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark görüldüğü ($p<0.01$), A3 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanmış olan p değerinin 0.000 olduğu ve saptanan bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.01$), B grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkan p değerinin 0.001 olduğu ve ortaya çıkan bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın bulunduğu ($p<0.01$), C-X grup kromozomlarında elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili gözlenen p değerinin 0.000 olduğu ve gözlenmiş olan bu iki değişim sıklığı değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın bulunduğu ($p<0.01$), D grubu kromozomlarında elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkarılan p değerinin 0.000 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.01$), E grubu kromozomlarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak beliren p değerinin 0.005 olduğu ve gözlenen bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark görüldüğü ($p<0.01$), F grubu kromozomlarında elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkan p değerinin 0.004 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.01$) ve G-Y grubu kromozomlarında yer almış olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak elde edilen p değerinin 0.020 olduğu ve ortaya çıkan bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın olduğu anlaşılmıştır ($p<0.05$)(Tablo 14).

Tablo 13: Tedavi sonrası remisyon döneminde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı genel ortalamasının istatistiksel sonuçları

Araştırma Grupları	Minimum Değer	Maksimum Değer	Standart Sapma	Genel Ortalama	p
Kontrol Grubu	4.13	8.97	±1.24580	7.019	0.000*
Hasta Grubu	5.80	17.17	±3.33066	11.525	

* $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir. Değerlendirme Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır



Şekil 18: Tedavi sonrası remisyon döneminde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı ortalamalarının grafiksel dağılımı

Tablo 14: Tedavi sonrası remisyon döneminde hasta grubunun kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

Kromozom Grupları	Hasta Grupları	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	Standart Sapma	Ortalama	p
A1	Kontrol	0.20	0.97	±0.18623	0.5833	0.000**
	T. Sonrası Hastalar	0.53	1.50	±0.31866	0.9968	
A2	Kontrol	0.43	0.93	±0.13403	0.6500	0.000**
	T. Sonrası Hastalar	0.57	1.77	±0.29328	1.1238	
A3	Kontrol	0.23	0.77	±0.14298	0.5091	0.000**
	T. Sonrası Hastalar	0.37	1.30	±0.23507	0.8222	
B	Kontrol	0.73	1.40	±0.18496	1.0712	0.001**
	T. Sonrası Hastalar	0.90	2.53	±0.53280	1.6302	
C - X	Kontrol	130	3.70	±0.56596	2.7697	0.000**
	T. Sonrası Hastalar	2.20	7.13	±1.33577	4.6270	
D	Kontrol	0.33	1.03	±0.17799	0.6773	0.000**
	T. Sonrası Hastalar	0.60	1.80	±0.36589	1.0587	
E	Kontrol	0.07	0.97	±0.19612	0.4652	0.005**
	T. Sonrası Hastalar	0.27	1.63	±0.38044	0.7841	
F	Kontrol	0.00	0.47	±0.10826	0.1833	0.004**
	T. Sonrası Hastalar	0.03	0.50	±0.13311	0.3016	
G - Y	Kontrol	0.03	0.30	±0.06853	0.1106	0.020*
	T. Sonrası Hastalar	0.03	0.47	±0.10779	0.1810	

* p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlılığı ve ** p<0,01 ise ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir.

Değerlendirmeler Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır

4.3. Tedavi Öncesi, Tedavi Süreci ve Tedavi Sonrası Dönemlerde Hasta Grubunda Saptanmış Kardeş Kromatid Değişim Ortalamalarının Kendi Aralarında Karşılaştırılması

4.3.1. Hasta Grubunda Tedavi Öncesi Dönemde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamaları ile Tedavi Sürecinde Saptanan Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması

25 kişiden oluşan hasta grubunda tedavi öncesi dönemde yapılan sitogenetik çalışmalar neticesinde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 6) ile aynı hasta grubunun 24'ünde tedavi süreci döneminde en az iki kür kemoterapik ilaç uygulamasından sonra saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 7) arasında istatistiksel bir fark olup olmadığının belirlenmesi amacıyla "Wilcoxon testi" kullanılmıştır (Özdamar, 2003). Yapılan istatistiksel analiz neticesinde, tablo 15'de de görüldüğü gibi, aşağıda sunulan sonuçlar elde edilmiştir. 25 kişilik hasta grubunda tedavi öncesi dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması 8.252 ± 3.67613 ve aynı hasta grubunun 24'ünde tedavi süreci döneminde elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması 10.197 ± 2.95808 olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi döneminde hasta grubunda saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile tedavi süreci döneminde aynı hasta grubunda elde edilen değişim sıklığı genel ortalaması istatistiksel açıdan karşılaştırılmış ve p değerinin 0.007 olduğu saptanmıştır. Bu istatistiksel karşılaştırma neticesinde; hasta grubunda tedavi öncesi dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile aynı hasta grubunda tedavi süreci döneminde belirlenmiş olan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu anlaşılmıştır ($p < 0.01$)(Tablo 15).

Tedavi öncesi dönemde araştırılan 25 kişilik hasta grubunun her bireyinin 30 metafazında saptanan ve kromozom gruplarına dağılımları gözetilerek elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 6) ile tedavi süreci döneminde aynı hasta grubunda yer alan her bireyin 30 metafazında saptanan ve kromozom gruplarına dağılımları dikkate alınarak elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 7) istatistiksel açıdan karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel açıdan yapılan analiz neticesinde; tedavi öncesi dönemde analizleri yapılan hasta grubu ile tedavi

süreci döneminde analizleri yapılan aynı hasta grubunun; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak gözlenen p değerinin 0.097 olduğu ve gözlenen bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p>0.05$), A2 grubu kromozomlarında tespit edilmiş kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkarılan p değerinin 0.032 olduğu, belirlenmiş olan bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın bulunduğu ($p<0.05$), A3 grubu kromozomlarında tespit edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak elde edilmiş olan p değerinin 0.158 olduğu ve elde edilen bu iki değişim değeri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$), B grubu kromozomlarında belirlenmiş kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkarılan p değerinin 0.086 olduğu ve tespit edilmiş bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p>0.05$), C-X grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim değerleri ile ilgili olarak belirlenen p değerinin 0.007 olduğu ve elde edilen bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark gözlendiği ($p<0.01$), D grubu kromozomlarında saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak tespit edilmiş p değerinin 0.034 olduğu ve tespit edilen bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark görüldüğü ($p<0.05$), E grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak elde edilen p değerinin 0.036 olduğu ve gözlenen bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.05$), F grubu kromozomlarında görülen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkarılmış p değerinin 0.196 olduğu ve ortaya çıkarılmış bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p>0.05$) ve G-Y grubu kromozomlarında belirlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili elde edilmiş p değerinin 0.031 olduğu ve belirlenen bu iki değişim sıklığı değeri arasında ise anlamlı bir fark bulunduğu anlaşılmıştır ($p<0.05$)(Tablo16).

Tablo 15: Hasta grubunda tedavi öncesi dönemde ve tedavi süreci döneminde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamalarının istatistiksel sonuçları

Araştırma Grupları	Minimum Değer	Maksimum Değer	Standart Sapma	Genel Ortalama	p
Hasta Grubu (Tedavi Öncesinde)	5.83	23.30	±3.67613	8.252	0.007*
Hasta Grubu (Tedavi Sürecinde)	7.43	18.67	±2.95808	10.197	

* $p < 0,01$ İstatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir. Değerlendirme Wilcoxon testi ile yapılmıştır

Tablo 16: Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi süreci dönemlerinde kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

Kromozom Grupları	Hasta Grupları	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	Standart Sapma	Ortalama	p
A1	T. Öncesi Hastalar	0.33	2.60	±0.45588	0.7680	0.097
	T. Süreci Hastalar	0.50	1.80	±0.32966	0.8875	
A2	T. Öncesi Hastalar	0.33	1.97	±0.33569	0.7333	0.032*
	T. Süreci Hastalar	0.50	1.90	±0.33195	0.9319	
A3	T. Öncesi Hastalar	0.27	1.60	±0.29596	0.5667	0.158
	T. Süreci Hastalar	0.33	1.60	±0.32390	0.7208	
B	T. Öncesi Hastalar	0.60	3.07	±0.48938	1.2013	0.086
	T. Süreci Hastalar	0.87	2.57	±0.47027	1.4361	
C - X	T. Öncesi Hastalar	2.23	8.93	±1.40268	3.3173	0.007**
	T. Süreci Hastalar	3.03	7.30	±1.03792	4.1139	
D	T. Öncesi Hastalar	0.40	2.33	±0.44380	0.8160	0.034*
	T. Süreci Hastalar	0.40	2.10	±0.40396	1.0264	
E	T. Öncesi Hastalar	0.17	1.87	±0.31372	0.5307	0.036*
	T. Süreci Hastalar	0.33	1.40	±0.24697	0.6625	
F	T. Öncesi Hastalar	0.10	0.43	±0.09826	0.2080	0.196
	T. Süreci Hastalar	0.07	0.60	±0.13918	0.2681	
G - Y	T. Öncesi Hastalar	0.00	0.57	±0.11656	0.1107	0.031*
	T. Süreci Hastalar	0.03	0.30	±0.07356	0.15	

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ve ** $p < 0,01$ ise ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir. Değerlendirmeler Wilcoxon testi ile yapılmıştır

4.3.2. Hasta Grubunda Tedavi Öncesi Dönemde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamaları ile Tedavi Sonrasında Saptanan Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması

25 kişiden oluşan hasta grubunda, tedavi öncesi dönemde yapılan sitogenetik çalışmalar sonucunda, saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 6) ile aynı hasta grubunun tedavi sonrası dönemde yapılan sitogenetik çalışmalar neticesinde, saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri (Tablo 8) “Wilcoxon testi” ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir (Özdamar, 2003). Hasta grubundan tedavi öncesi ve tedavi sonrası remisyon döneminde elde edilmiş kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin istatistiksel analize tabi tutulması neticesinde; tablo 17’de de görüldüğü gibi, aşağıda sunulan bilimsel sonuçlara varılmıştır. 25 kişilik hasta grubunda tedavi öncesi dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması 8.252 ± 3.67613 ve aynı hasta grubunun 21’inde tedavi sonrası dönemde saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması 11.525 ± 3.33066 olarak tespit edilmiştir. Hasta grubundan tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası dönemde elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalama değerlerinin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi neticesinde p değerinin 0.003 olduğu ve hasta grubuna ait bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.01$) (Tablo 17).

Tedavi öncesi dönemde sitogenetik analizleri yapılan her bir hastanın 30 metafazında ve tedavi sonrası dönemde sitogenetik analizleri yapılan her bir hastanın 30 metafazında saptanan kardeş kromatid değişimlerinin kromozom gruplarına dağılımları dikkate alınarak belirlenmiş olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri (Tablo 6) (Tablo 8) istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında, tedavi öncesi dönemde analizleri yapılan 25 kişilik hasta grubunun ve tedavi sonrası dönemde analizleri yapılan 21 kişilik aynı hasta grubunun; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarında görülen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya çıkarılan p değerinin 0.005 olduğu ve elde edilen bu iki değişim sıklığı değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunduğu ($p < 0.01$), A2 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim değerleri ile ilgili elde edilen p değerinin 0.001 olduğu, gözlenmiş olan bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu ($p < 0.01$), A3 grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili saptanan

p değerinin 0.011 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.05$), B grubu kromozomlarında gözlenmiş olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili p değerinin 0.007 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.01$), C-X grubu kromozomlarında görülen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili p değerinin 0.005 olduğu ve görülen iki değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.01$), D grubu kromozomlarında görülen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak belirlenen p değerinin 0.010 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.05$), E grubu kromozomlarında belirlenmiş olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak tespit edilmiş p değerinin 0.046 olduğu ve tespit edilen iki değişim değerleri arasında anlamlı bir fark bulunduğu ($p<0.05$), F grubu kromozomlarında görülmüş kardeş kromatid değişim değerleri ile ilgili p değerinin 0.020 olduğu ve elde edilen bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) ve G-Y grubu kromozomlarında elde edilmiş kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili p değerinin 0.008 olduğu ve gözlenen iki değişim değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın olduğu saptanmıştır ($p<0.01$) (Tablo 18).

Tablo 17: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamalarının istatistiksel sonuçları

Araştırma Grupları	Minimum Değer	Maksimum Değer	Standart Sapma	Genel Ortalama	p
Hasta Grubu (Tedavi Öncesinde)	5.83	23.30	±3.67613	8.252	0.003*
Hasta Grubu (Tedavi Sonrasında)	5.80	17.17	±3.33066	11.525	

* $p<0,01$ istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir. Değerlendirme Wilcoxon testi ile yapılmıştır

Tablo 18: Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerinde kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

Kromozom Grupları	Hasta Grupları	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	Standart Sapma	Ortalama	p
A1	T. Öncesi Hastalar	0.33	2.60	±0.45588	0.7680	0.005**
	T. Sonrası Hastalar	0.53	1.50	±0.31866	0.9968	
A2	T. Öncesi Hastalar	0.33	1.97	±0.33569	0.7333	0.001**
	T. Sonrası Hastalar	0.57	1.77	±0.29328	1.1238	
A3	T. Öncesi Hastalar	0.27	1.60	±0.29596	0.5667	0.011*
	T. Sonrası Hastalar	0.37	1.30	±0.23507	0.8222	
B	T. Öncesi Hastalar	0.60	3.07	±0.48938	1.2013	0.007**
	T. Sonrası Hastalar	0.90	2.53	±0.53280	1.6302	
C - X	T. Öncesi Hastalar	2.23	8.93	±1.40268	3.3173	0.005**
	T. Sonrası Hastalar	2.20	7.13	±1.33577	4.6270	
D	T. Öncesi Hastalar	0.40	2.33	±0.44380	0.8160	0.010*
	T. Sonrası Hastalar	0.60	1.80	±0.36589	1.0587	
E	T. Öncesi Hastalar	0.17	1.87	±0.31372	0.5307	0.046*
	T. Sonrası Hastalar	0.27	1.63	±0.38044	0.7841	
F	T. Öncesi Hastalar	0.10	0.43	±0.09826	0.2080	0.020*
	T. Sonrası Hastalar	0.03	0.50	±0.13311	0.3016	
G - Y	T. Öncesi Hastalar	0.00	0.57	±0.11656	0.1107	0.008**
	T. Sonrası Hastalar	0.03	0.47	±0.10779	0.1810	

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ve ** $p < 0,01$ ise ileri düzeyde anlamlılığı ifade etmektedir.

Değerlendirmeler Wilcoxon testi ile yapılmıştır

4.3.3. Hasta Grubunda Tedavi Süreci Dönemde Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamaları ile Tedavi Sonrasında Saptanan Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması

Cerrahi uygulama sonrası hasta grubunda bulunan bir hastaya kemoterapi uygulamasına gerek görülmemesi nedeniyle, tedavi süreci döneminde araştırılan 24 kişilik hasta grubunda yapılan sitogenetik analizler sonucunda elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamaları (Tablo 7) ile hasta grubunda yer alan üç hastanın iki kür ilaç uygulamasından sonra ilaç tedavisini reddetmeleri nedeniyle, 21 kişiye düşmüş olan hasta grubunda tedavi sonrası dönemle ilgili olarak yapılan sitogenetik analizler neticesinde saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamaları (Tablo 8) “Wilcoxon testi” (Özdamar, 2003) ile istatistiksel bakımdan karşılaştırılıp değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler neticesinde, tablo 19’da da görüldüğü gibi, aşağıda sunulan sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi süreci döneminde araştırılan 24 hastada saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması 10.197 ± 2.95808 olarak saptanırken, tedavi sonrası dönemle ilgili olarak araştırılan 21 hastada saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması ise 11.525 ± 3.33066 olarak belirlenmiştir. Tedavi süreci döneminde araştırılan 24 kişilik hasta grubunun genel ortalama sıklık değeri ile tedavi sonrası döneminde araştırılan 21 kişilik aynı hasta grubunda saptanmış genel ortalama sıklık değerinin istatistiksel yöntemle karşılaştırılması neticesinde p değerinin 0.039 olduğu fark edilmiş ve bu iki kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p < 0.05$) (Tablo 19).

Tedavi süreci döneminde araştırılan hasta grubundaki her bir hastanın 30 metafazında ve tedavi sonrası dönemde araştırılan hasta grubundaki her bir hastanın 30 metafazında belirlenen kardeş kromatid değişimlerinin kromozom gruplarına dağılımları dikkate alınarak saptanmış olan kardeş kromatid değişim değerleri (Tablo 7) (Tablo 8) istatistiksel yöntemle karşılaştırıldığında tedavi süreci döneminde analizleri yapılan 24 kişilik hasta grubunun ve tedavi sonrası dönemde analizleri yapılan 21 kişilik aynı hasta grubunun; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarında görülen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili p değerinin 0.076 olduğu ve bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p > 0.05$), A2 grubu kromozomlarında gözlenmiş olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili elde edilen p

değerinin 0.025 olduğu ve saptanan iki değişim değeri arasında anlamlı bir farkın bulunduğu ($p < 0.05$), A3 grubu kromozomlarında görülen kardeş kromatid değişim değerleri ile ilgili olarak elde edilen p değerinin 0.020 olduğu ve elde edilen iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın olduğu ($p < 0.05$), B grubu kromozomlarında belirlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak hesaplanan p değerinin 0.092 olduğu ve hesaplanmış bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ($p > 0.05$), C-X grubu kromozomlarında ortaya çıkarılan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak hesaplanan p değerinin 0.054 olduğu ve elde edilmiş bu iki değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0.05$), D grubu kromozomlarında görülmüş olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.355 olduğu ve gözlenen iki farklı değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p > 0.05$), E grubu kromozomlarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili belirlenmiş p değerinin 0.192 olduğu ve belirlenen iki farklı değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p > 0.05$), F grubu kromozomlarında gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak ortaya konan p değerinin 0.158 olduğu ve ortaya çıkarılan iki farklı değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı ($p > 0.05$) ve G-Y grubu kromozomlarında belirlenen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile ilgili olarak saptanan p değerinin 0.351 olduğu ve bu iki farklı değişim sıklığı değeri arasında anlamlı bir farkın bulunmadığı anlaşılmıştır ($p > 0.05$) (Tablo 20).

Hasta grubundan; tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemlerle ilgili olarak saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubundan elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının kromozom gruplarına göre dağılımları şekil 19'da grafiksel olarak gösterilmiştir. Şekil 19'da sunulan grafik incelendiği zaman, hasta grubunda tespit edilen kardeş kromatid değişimlerinin, kontrol grubunda saptanan değişim değerleri ile kıyaslandığında, özellikle ilaçla tedavi olma süresine bağlı olarak hasta grubunda giderek periyodik artışlar gösterdiği ve tedavi sonrası dönemde hasta grubundan saptanmış olan değişimlerin ise en üst seviyeye ulaştığı görülmüş olacaktır. Söz konusu grafik incelendiğinde, kemoterapik ilaçlar ile tedaviye başlandıktan sonra, tedavinin değişik dönemlerinde analizleri yapılan hastalarda kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinde giderek yükselen ciddi artışlar olduğu görülür ve aşamalı olarak artan değişimlerin,

kemoterapik ilaçların genetik materyal ile girdiği interaksiyon sonucunda oluşturabileceği mutajenik etkilerden kaynaklanabileceği düşüncesi güçlenir.

Tablo 19: Hasta grubunda tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamalarının istatistiksel sonuçları

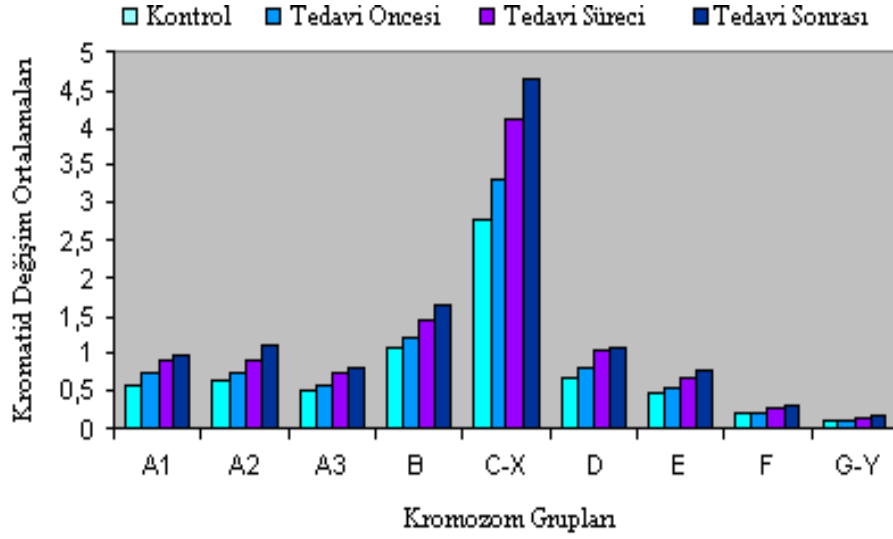
Araştırma Grupları	Minimum Değer	Maksimum Değer	Standart Sapma	Genel Ortalama	p
Hasta Grubu (Tedavi Sürecinde)	7.43	18.67	±2.95808	10.197	0.039*
Hasta Grubu (Tedavi Sonrasında)	5.80	17.17	±3.33066	11.525	

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. Değerlendirme Wilcoxon testi ile yapılmıştır

Tablo 20: Hasta grubunun tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemlerinde kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının birbiri ile istatistiksel olarak karşılaştırılması

Kromozom Grupları	Hasta Grupları	Minimum Değerler	Maksimum Değerler	Standart Sapma	Ortalama	p
A1	T. Süreci Hastalar	0.50	1.80	± 0.32966	0.8875	0.076
	T. Sonrası Hastalar	0.53	1.50	± 0.31866	0.9968	
A2	T. Süreci Hastalar	0.50	1.90	± 0.33195	0.9319	0.025*
	T. Sonrası Hastalar	0.57	1.77	± 0.29328	1.1238	
A3	T. Süreci Hastalar	0.33	1.60	± 0.32390	0.7208	0.020*
	T. Sonrası Hastalar	0.37	1.30	± 0.23507	0.8222	
B	T. Süreci Hastalar	0.87	2.57	± 0.47027	1.4361	0.092
	T. Sonrası Hastalar	0.90	2.53	± 0.53280	1.6302	
C - X	T. Süreci Hastalar	3.03	7.30	± 1.03792	4.1139	0.054
	T. Sonrası Hastalar	2.20	7.13	± 1.33577	4.6270	
D	T. Süreci Hastalar	0.40	2.10	± 0.40396	1.0264	0.355
	T. Sonrası Hastalar	0.60	1.80	± 0.36589	1.0587	
E	T. Süreci Hastalar	0.33	1.40	± 0.24697	0.6625	0.192
	T. Sonrası Hastalar	0.27	1.63	± 0.38044	0.7841	
F	T. Süreci Hastalar	0.07	0.60	± 0.13918	0.2681	0.158
	T. Sonrası Hastalar	0.03	0.50	± 0.13311	0.3016	
G - Y	T. Süreci Hastalar	0.03	0.30	± 0.07356	0.15	0.351
	T. Sonrası Hastalar	0.03	0.47	± 0.10779	0.1810	

* p< 0,05 istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. Değerlendirmeler Wilcoxon testi ile yapılmıştır



Şekil 19: Hasta grubunda tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemde saptanan kardeş kromatid değişim ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan kardeş kromatid değişim ortalamalarının kromozom gruplarına grafiksel dağılımı

4.4. Farklı İlaçlarla Tedavi Edilen Hasta Gruplarında Saptanan Kardeş Kromatid Değişim Ortalamalarının Karşılaştırılması

Araştırma grubunu oluşturan 21 hastadan 13'ü "Adriyamisin + Siklofosfamid" ilaç kombinasyonu ile, 6'sı "5-Fluorourasil + Epirubisin + Siklofosfamid" ilaç kombinasyonu ile ve 2'si de "Epirubisin + Siklofosfamid" ilaç kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. Üç farklı kemoterapik ilaç kombinasyonu ile tedavi edilen hastalardan 13'ü 1. grup, 6'sı 2. grup ve 2'si de 3. grup olarak tanımlanmak suretiyle değerlendirmeye alınmışlardır. Üç grup halinde değerlendirme ye alınan üç hasta grubunda, tedavi dozunda olsa da, kullanılan ilaç kombinasyonlarının in vivo şartlarda kardeş kromatid değişimlerini negatif yönde etkileyip etkilemediğini anlayabilmek için, bu üç grup hastada saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları "Kruskal-Wallis H testi" ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Üç gruba ayrılan hasta gruplarında yapılmış sitogenetik analizlerin değerlendirilmesiyle; üç farklı ilaç kombinasyonu ile tedavi edilen 13 kişiden oluşan 1. hasta grubunda kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının 11.697 ± 3.58798 , 6 kişiden oluşan 2. hasta grubunda kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının 11.377 ± 3.57072 ve 2 kişiden oluşan 3. hasta grubunda ise kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının 10.850 ± 1.48492

olduğu saptanmıştır. Üç hasta grubuna ait değişim sıklığı ortalama değerlerinin “Kruskal Wallis H testi” ile birbirleri arasında karşılaştırılması sonucunda; p değerinin 0.970 olduğu ve üç hasta grubunda gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri arasında anlamlı bir farkın görülmediği anlaşılmış ($p>0.05$)(Tablo 21) ve bu sonuçlara göre tedavide kullanılan ilaç kombinasyonlarının hastalarda birbirinden farklı yan etkiler göstermediği kanaatine varılmıştır.

Tablo 21: Tedavi sonrası remisyon döneminde üç farklı ilaç kombinasyonu dikkate alınarak hasta grubunda saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel sonuçları

Kullanılan İlaçlara Göre Oluşturulan Hasta Grupları	Hasta Sayısı	Minimum Değer	Maksimum Değer	Standart Sapma	Genel Ortalama	p*
1. Grup	13	6.53	17.17	±3.58798	11.697	0.970
2. Grup	6	5.80	15.30	±3.57072	11.377	
3. Grup	2	9.80	11.90	±1.48492	10.850	

* $p>0.05$ istatistiksel olarak anlamsızlığı ifade etmektedir. Değerlendirmeler “Kruskal-Wallis H testi” ile yapılmıştır

V. TARTIŞMA

Genotoksik, mutajenik ve klastojenik etkili ilaç ve kimyasal ajanlara maruz kalan bireylerde; özellikle üreme kaynaklı hücrelerden dayanak alan genetik ve konjenital abnormaliteler dahil olmak üzere, çeşitli kanser tiplerinin yanı sıra, kanser benzeri hastalıklar ya da etkilenmeler görülebilmektedir (Tucker ve ark., 1990). Birbirinden farklı ilaçlar ya da kimyasal madde veya ajanlara maruz kalmış kişilerde bu türden ilaç ve kimyasal maddelerin genetik yapıda oluşturduğu hasarları izlemede, değerlendirmede ve oluşan hastalıkları tedavi etmeyi yönlendirmede önemli yararlar sağlayan sitogenetik yöntemlerden biri kardeş kromatid değişim yöntemi olmuştur. Kardeş kromatid değişimi, DNA'nın kırılması ve yeniden birleşmesi mekanizmalarından kaynaklanan ve kromozomların homolog bölgeleri arasında meydana gelebilmekte olan simetrik değişimleri tanımlayan genetik bir olgudur. Bu olgu, daha çok kromozom kararsızlığının bir belirteci olarak kullanıla gelmiş bir fenomen olarak bilinmiş ve telakki edilmiştir (Dhillon ve ark, 1995). Bir genetik olay ya da olgu olarak bilinen kardeş kromatid değişim mekanizmasının doğasından kaynaklanan özelliklerinden yararlanılarak, geliştirilmiş olan kardeş kromatid değişim yöntemi; bir çok ilaç, klastojenik, mutajenik ve kanserojenik etkileri olan kimyasal ajanların canlılarda oluşturduğu genotoksik, sitotoksik ve mutajenik etkilerin değerlendirilmesinde kullanılan güvenli, duyarlı, hızlı ve kolay sonuçlar ortaya koyan bir sitogenetiksel yöntem özelliği taşımaktadır. Bununla birlikte, aynı zamanda, tedavi amacıyla hastalara verilmekte olan değişik ilaç ve kimyasalların genetik etkilerinin değerlendirilmesinde sıkça başvurulan bir yöntem olmuştur.

Meme kanserli hastalarda ilk tümörün oluşmasında etkili olan mekanizma ile kardeş kromatid değişimleri ve bunların sıklıkları arasında yakın bir ilişkinin varlığından söz edilmişse de, meme kanserli hastaların lenfositlerinde saptanan kardeş kromatid değişimlerine bağlı olarak açıklanmış iki farklı görüş de bulunmaktadır. Bu konuda ortaya atılan ilk görüş; meme kanserli hastalarda kardeş kromatid değişimi sıklığında önemli bir farklılık görülmemekte ise de yapılan analizler sonucunda tespit edilen kardeş kromatid değişim sıklığındaki artışların, daha çok hastaların günlük olarak tükettiği sigaradan kaynaklandığının ileri sürülmesidir. İkinci görüş de; meme kanserli hastalarda hücresel temelde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin, kontrollere göre, daha yüksek olmasının ortaya koyduğu gerçeklerin dikkate alınması

gerektiğinin ifade edilmesidir. Buna karşın, meme kanserli hastalarda, cerrahi yolla tümör çıkarıldıktan sonra, yapılan analizlerle kardeş kromatid değişim sıklığında önemli derecede düşüşlerin meydana gelmesinin tespit edilmesi de dikkate değer başka bir bulgu olmuştur (Husain ve ark., 1992; Sardaş ve ark., 1994; Dhillon ve ark., 1995; Dhillon ve ark., 1996). Geçmişte yapılan çok sayıdaki araştırma; meme kanseri ile diğer kanser tiplerine yakalanmış hastaların somatik hücrelerinde ilk tümörün gelişimi ile kardeş kromatid değişim sıklıkları arasında önemli bir ilişkinin mevcut olduğunu ortaya çıkarmıştır. Diğer benzer araştırmalardan bazıları da bu sonucu ya da bulguyu kanıtlar şeklinde, meme kanserli hastaların lenfositlerinden elde edilen kardeş kromatid değişim sıklıkları ile ilk tümörün gelişim temeli arasında önemli bir ilişki olduğunu tespit etmiştir (Ghidoni ve ark., 1983; Livingston ve ark., 1983; Raposa ve Varkonyi, 1987; Adhvaryu ve ark., 1988; Brown ve ark., 1988; Price ve ark., 1992; Cheng ve ark., 1995; Mark ve Bland, 1996; Silva ve ark., 2002; Cefle ve ark., 2006; Kopjar ve ark., 2007).

Genel anlamda çeşitli kanser tiplerinin; hücre bölünmesi, çoğalması, farklılaşması, gelişmesi ve programlanmış hücrelerin uzaklaştırılması ile doğrudan ilgili hücresel işlev ya da aktiviteleri yürüten temel biyolojik mekanizmaların oluşturulmasını, yönlendirilmesini sağlamakta olan genetik ya da belirli sayıda gende ve epigenetik olaylarda meydana gelen değişiklikler sonucunda oluştuğu gerçeği klasik bilgiler arasına girmiştir. Bu bilgilerin ışığında, insan yaşamında önemsenir oranda meydana gelen kromozomal aberasyonlar ile kanser hastalıkları arasında görülen negatif ilişkinin, kromozomal kararsızlık sendromları olarak bilinen sendromların araştırılıp tanımlanmasıyla ortaya çıkan bulgularla desteklenmesi, herhangi bir rastlantı olgusuyla açıklanmasını dışlamaktadır (Dhillon ve ark., 1996). Başka bir ifade ile açıklamak gerekirse, genetik hastalıklar ile yine genetik temelli bir hastalık olan kanser hastalıklarına yol açma eğilimi güçlü olan kromozomal kararsızlıkların; hücrede meydana gelen doğal biyolojik mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabileceği gibi, fiziksel ve kimyasal etkenleri birlikte içeren çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle de meydana gelmesi şüphe götürmemektedir. Bu açıdan olay irdelendiği zaman, hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan çeşitli ilaçların yanı sıra, kanser tedavisinde kullanılmakta olan mutajenik, sitotoksik ve klastojenik etkili ilaçların yan etkilerinin de kromozomal kararsızlıklara neden olup daha olumsuz etkiler ortaya çıkararak hastalıkların prognozunu kötü yönde etkileyebileceğinin gözden kaçırılmayacağı

kendiliğinden anlaşılabilir olacaktır. Çeşitli ilaçlar ve özellikle sitostatik, sitotoksik, mutajenik ve klastojenik etkileri bulunan ilaç ya da kimyasalların kullanımından ya da bu kimyasallara uzun süre maruz kalımından dolayı genetik materyalde ve dolayısıyla kromozomlarda oluşacak kararsızlıkların, DNA onarım mekanizmaları ile onarılamaması durumunda mevcut hastalığın prognozunun ve bu kimyasallara uzun süre maruz kalmış kişilerin genetik yapısının negatif yönde etkilenebileceği kaçınılmaz bir sonuç olacağı hatırlanması gereken bir durumdur. Bu bilimsel gerçekler dikkate alınarak ve esinlenilerek planlanmış olan bu çalışma; meme kanserli hastaların genetik yapısında gerek doğal mekanizmalarla oluşabilen ihtimali olan kromozomal kararsızlıkların ve tedavide kullanılmış ilaçların etkilerini saptamak üzere; gerek tedavi öncesi, gerek tedavi süreci ve gerekse tedavi sonrası remisyon döneminde oluşan kromozomal kararsızlıkların etkileri ya da zararlarını önceden belirleyip hastalığın prognozu hakkında klinisyenlere bilgi üretilen yapılan tedavinin planlanmasına katkı sağlamak ve ayrıca güvenilir bir yöntem olan kardeş kromatid değişim yönteminin, kromozomal kararsızlıkları teşhis etmede ve hastalık prognozunu takip etmede bir tanı kriteri olarak kullanılıp kullanılmayacağını saptamak amacıyla planlanmıştır.

Bu çalışmada; meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri, yaşa paralel bir artış gösterip göstermediği, mevcut literatür çerçevesinde değerlendirilip tartışılmıştır. Yaş ortalaması $52,72 \pm 11,407$ olarak belirlenen hasta grubu, kardeş kromatid değişim sıklıkları ile yaş ortalaması arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı açısından değerlendirilmiştir. Benzer şekilde, hasta yaş ortalamasına yakın yaşta bulunan sağlıklı kadınlardan bir kontrol grubu oluşturulmuş ve yaş ortalaması da $52,32 \pm 10,307$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 5, Tablo 6). Kontrol grubunu oluşturan 22 sağlıklı kadının yaşları ile kontrol grubunda saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları "Spearman's rho testi" ile istatistiksel açıdan test edilmiş ve yapılan değerlendirme sonucunda; kontrol grubunun yaşı ile kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığı, yani kardeş kromatid değişimlerinin yaşa bağlı olarak artış gösterip göstermediği saptanmış ve tespit edilen p değeri de 0.072 olması dikkate alındığında bu iki parametre arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Aynı şekilde, 25 kişiden oluşan hasta grubundan kemoterapi öncesi dönemde yapılan analizlerle her bir hastanın 30 metafazından saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı

ortalama değerlerinin de hasta yaş ortalaması ilişkisi incelenmiş ve yapılan değerlendirme ile p değeri 0.066 olarak saptanması ile hasta yaş ortalaması ile saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı anlaşılmıştır ($p>0.05$). Sonuç olarak, kontrol ve hasta grubuyla ilgili olarak yapılan bu istatistiksel değerlendirmeler; kontrol grubu ile hasta grubunda yaş ortalamaları ile gruplarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklık ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir ($p>0,05$)(Şekil 15). Kontrol ve hasta grubuyla ilişkili olarak saptanan bu bulgu, Livingston ve arkadaşları tarafından (1983) yapılan bir çalışma sonucunda tespit edilen bulgularla desteklenerek anlam kazanmıştır. Bununla birlikte, aynı çalışmada; yaşla ilgili olarak saptanan bulgular yanında, cinsiyet ile kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları arasında da anlamlı bir ilişkinin bulunmadığının ifade edilmesi ilgi çekici bulunmuştur. Ayrıca, Cheng ve arkadaşları tarafından (1995) akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışma neticesinde saptanmış bulguların yaş ile cinsiyet arasında kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarına anlamlı bir katkı yapmadığı gösterilmiş ve ilerleyen hasta yaşlarının kardeş kromatid değişim sıklığına yol açıp genomik kararsızlığı arttırdığına dair herhangi bir ipucuna da rastlanılmadığı ifade edilmiştir. Bu çalışmaya ait bulgular da hazırdaki çalışmaya ait bulgularla uyum sağlamıştır (Livingston ve ark., 1983; Cheng ve ark., 1995). Hastaların tedavilerinde kullanılan ilaçların genetik duyarlılığın artmasına yol açıp kardeş kromatid değişim sıklığında aşamalı artışlar olacağı varsayımından hareket edilip hastalardan tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemlerde tespit edilen kardeş kromatid değişim ortalamaları ile hasta yaşları arasındaki ilişki, istatistiksel bir yöntem olan “Spearman’s rho testi” ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda, tedavi sürecinde hastalarda gözlenen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile hasta yaş ortalamaları ve ayrıca tedavi sonrası dönemde hastalarda belirlenen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile yine hasta yaş ortalamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkinin olmadığı ortaya konmuştur ($p>0.05$). Bu sonuç, tedavi amacıyla kullanılmakta olan kemoterapik ilaçların genetik materyale verdiği hasarların hasta yaşına bağlı olarak ekstra bir artışa ya da azalışa neden olmadığı düşüncesini kuvvetlendiren bir sonuç olmuştur. Diğer yandan, kardeş kromatid değişimlerine yol açması nedeniyle, dikkate değer olması gereken diğer bir araştırma parametresi de sigara tiryakiliğidir. Fakat, bu çalışmada araştırma grubu hastaların tümünün sigara ve benzeri maddeler kullanmadıklarının

tespitinden sonra, kontrol grubunu oluşturacak sağlıklı bayanlar sigara ve benzeri madde kullanmayanlar arasından seçilmiştir. Sigara ve benzeri maddelerin kardeş kromatid değişimlerine olası etkilerinin, tedavi amacıyla kullanılan ilaçların genomik kararsızlığa yol açan etkileriyle çakışmaması, örtüşmemesi ve bu tür faktörlerden dolayı çelişkili sonuçların ortaya çıkmaması için, kontrol grubunun sigara içmeyen sağlıklı kadınlar arasından seçilmesi bulguların netleşmesine katkı sağlamıştır. Araştırmaya alınan hasta grubu ile kontrol grubunda sigara tiryakilerinin bulunmaması nedeniyle, sigara içiciliği ya da tiryakiliğinin kardeş kromatid değişim sıklığına olası etkileri araştırılmamış ve dolayısıyla sigara içenlerle ilgili olarak yapılan araştırmalardan elde edilmiş bulgularla da tartışılmamıştır.

Kontrol grubunda farklı kromozom gruplarıyla ilişkili olarak saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile hasta grubunda tedavi öncesi dönemde farklı kromozom gruplarıyla ilişkili olarak tespit edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları istatistiksel bir yöntem olan “Mann-Whitney U testi” ile karşılaştırılıp değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme; kontrol grubunun tüm kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile hasta grubunun tedavi öncesi döneminde tüm kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını göstermiştir ($p>0.05$)(Tablo 10). Bu sonuç; ya kontrol ve hasta grubunun; yaşam boyunca eş zamanlı olarak olumlu çevresel faktörlere maruz kalmışlığından, ya mutajenik, sitotoksik ve klastojenik kimyasallara maruz kalmamışlığından, ya rastlantısal olarak benzer genetik varyasyonlara sahip olmuşluklarından, ya da benzer coğrafi bölgelerde eş zamanlı olarak yaşamışlıklarından veya bilinmeyen bazı yararlı etkenlerle iç içe yaşamışlıktan kaynaklanmış olabilir. Kaldı ki, kontrol grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı değerleriyle ilgili genel ortalaması 7.019 ± 1.24580 iken, tedavi öncesi dönemde analizleri yapılan hasta grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı değerleriyle ilgili genel ortalamasının 8.252 ± 3.67613 olması ile birbirine oldukça yakın iki ortalama değer karşılaştırılması sonucunda anlamlı bir ilişkinin saptanmayışı ($p>0.05$), kontrol ve hasta grubunun benzer şartlar altında yaşamışlığı düşüncesini güçlendirmektedir. Diğer yandan, kontrol grubu ve hasta grubunun genel ortalamaları arasında anlamlı bir farkın bulunmaması ve kromozom gruplarına ait sonuçların da birbiriyle uyum göstermesi ilginç bir bulgu olmuş ve bu durumun da aynı bölgede yaşamakta olan

kontrol grubu ile hasta grubunun yakın değerde bir sonuç vermişliği, bölgedeki genel populusyonun bir örnek değeri olarak kabul görülmesi gerektiğini de hatırlatmıştır. Bu başka bir şekilde ifade edildiğinde, kromozom grupları bazında ayrı ayrı yapılan istatistiksel değerlendirmeler ile ortaya çıkan sonuçlar ile genel ortalama değerlerinden sağlanan sonuçların birbiriyle uyumluluk göstermesi, bu değerlerin, genel populusyonun da bir örnek ortalaması olabileceği ihtimalini düşündürmektedir ($p>0.05$). Karşılaştırılan bu iki parametre ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında, bu çalışma sonucunda kontrol ve hasta grubunun kromozom gruplarından saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları, sadece Acar (1985) tarafından kardeş kromatid değişim sıklığının belirlenmesi ve etkilerinin gözlenmesi amacıyla, ferrokrom fabrikasında çalışan işçiler üzerinde yapılan bir çalışma ile kontrol grubu ve deney grubu işçilerin kromozom gruplarının bazılarında önemli ve bazılarında da önemsiz olarak tespit edilmiş bulgular ile tartışılabilmif ve bu sonuçların istatistiksel olarak karşılaştırılıp değerlendirildiği, tartışıldığı herhangi bir makaleye rastlanmadığından, bu sonuçları, başka bir literatürle tartışabilme imkanı olmamıştır. Hazırdaki çalışmada, henüz sitotoksik bir ilaca maruz kalmamış tedavi öncesi kanser hastaları ile kontrol grubunun kromozom grupları arasında yapılan karşılaştırmalar neticesinde ortaya çıkan sonuçlar ile Acar tarafından (1985) saptanan sonuçlar herhangi bir bilimsel uyum göstermemiştir. Bu uyumsuzluğun olası nedeni, araştırılan deney ve kontrol gruplarında yer alan kişilerin yaşadıkları ortamda zararlı maddelere yoğun şekilde maruz kalma ihtimalidir. Acar tarafından (1985) yapılan bu çalışmanın; özellikle kimyasal madde yoğunluğu fazla olan bir fabrikada çalışmakta olan işçiler üzerinde yapılması, mevcut çalışma ile ilgili uyumsuzluğun kaynağını ortaya koymaktadır. Fabrikada çalışmakta olan işçiler; günlük olarak bazı kimyasallarla yüz yüze yaşadıklarından ve bu maddelerin zararlarından korunacak herhangi, bir tedbir donanımına da sahip olmamaları mevcut uyumsuzluğa açıklık getirmektedir. Bununla birlikte, araştırma kapsamına alınan grupların homojen özellikler taşımaması, iki çalışma neticesinde saptanan bulgular arasında ortaya çıkan uyumsuzluğu izah etmektedir. Acar tarafından (1985) yapılan çalışmada kromozom gruplarıyla ilgili olarak saptanmış ortalama değerlerin istatistiksel karşılaştırılması sonucunda, kontrol ve deney grubunun; sırasıyla, A1 grubu kromozomları arasındaki farkın önemli ($p<0.01$), A2 grubu kromozomları arasındaki farkın önemsiz ($p>0.05$), A3 grubu kromozomları arasında farkın önemli ($p<0.05$), B

grubu kromozomları arasındaki farkın önemli ($p<0.05$), C-X grubu kromozomları arasındaki farkın önemli ($p<0.05$), D grubu kromozomları arasındaki farkın önemsiz ($p>0.05$), E grubu kromozomları arasındaki farkın önemsiz ($p>0.05$), F grubu kromozomları arasındaki farkın önemsiz ($p>0.05$) ve G-Y grubu kromozomları arasındaki farkın da önemsiz ($p>0.05$) olduğu ortaya konmuş ve bu bulguların mevcut çalışmada meme kanserli hasta grubu ile kontrol grubundan saptanmış bulgularla uyum sağlamadığı anlaşılmıştır (Acar, 1985).

Bu çalışmada araştırılan kontrol grubunda yapılan sitogenetik analizler sonucunda, kontrol grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması 7.019 ± 1.24580 ve tedavi öncesi dönemde yapılan sitogenetik analizler sonucunda hasta grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması da 8.252 ± 3.67613 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunun kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile tedavi öncesi hasta grubunda saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması “Mann-Whitney U testi” ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler neticesinde; kontrol grubuna ait değer ile tedavi öncesi dönemde hasta grubunda saptanan değer arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0.05$)(Tablo 9). Kemoterapik ilaçlar ile henüz tedavi edilmemiş hasta grubunda elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile kontrol grubunda elde edilen değişim sıklığı genel ortalaması arasında anlamlı bir ilişki olmadığını görülmesini, meme kanserinin kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri üzerine olan etkilerinin bilimsel açıdan önem arz etmediği ve hastalarda saptanan değişim sıklığı değerinin kontrol grubuna ait değere de çok yakın olması birlikte ele alındığında, sonucun aslında genel populasyonun örnek değişim sıklığı değerini temsil ettiğine saymak mümkün görünmektedir. Bu çalışmada kontrol ile hasta grubunda tespit edilen istatistiksel sonuçlar, Adhvaryu ve arkadaşları (1988) tarafından 40 meme kanserli hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda; saptanan 7.720 ± 1.410 şeklindeki kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile kontrol grubunda tespit edilen 6.280 ± 0.870 şeklindeki kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamasının istatistiksel karşılaştırılmasıyla ortaya konan anlamlı ilişki ($p<0.001$) sonucu ile uyumluluk göstermemiştir. Bunun yanı sıra, ayrıca, Adhvaryu ve arkadaşları tarafından (1988) meme kanserli hastalar ve kontrollerde saptanan genel ortalamalar ile hazırdaki çalışma sonucu saptanmış olan benzer değerler arasında da herhangi bir uyum görülememiştir. Aynı araştırmacıların,

ameliyat öncesi dönemde özellikle 8 hasta üzerinde yaptıkları sitogenetik analizler sonucu 8 hastada kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasını 7.910 ± 1.480 ve aynı hasta grubunda ameliyat sonrası dönemde yaptıkları analizler sonucu saptadıkları kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasını 6.600 ± 0.900 olarak saptamaları ve bu iki değer in istatistiksel açıdan anlamlılığını ortaya koymaları ($p < 0.05$) şeklindeki bulgusunun da mevcut çalışmada tespit edilen ortalama sıklık değerleriyle ilgili sonuçla uyum sağlamadığını göstermiştir (Adhvaryu ve ark., 1988). Buna ilaveten, Cefle ve arkadaşları tarafından (2006), 20 meme kanserli hasta ile meme kanserli hastaların 20 birinci derece akrabası ve 20 kontrol üzerinde gerçekleştirilen çalışmada; meme kanserli hasta grubu ile birinci derece akrabaları arasında herhangi bir farkın görülmediği, buna karşın, kontroller ile hasta grubu ve birinci derece akrabalar arasındaki anlamlı bir farkın olduğu rapor etmeleri manidar olmuştur ($p < 0.01$ ve $p < 0.05$). Bu araştırmacılar tarafından saptanmış olan bu değerlerin, mevcut çalışmada kontrol grubu ile meme kanserli hasta grubunda tedavi öncesi dönemde saptanan değerlerin istatistiksel karşılaştırılması sonucunda elde edilen bulgularla uyumluluk göstermemesi, iki çalışma sonuçlarının tüm etkileyici faktörler ışığında yorumlanmasını gerekli kılmaktadır (Cefle ve ark., 2006). Dhillon ve arkadaşları (1995) tarafından yapılan bir çalışma sonucunda; 20 meme kanserli hastadan ameliyat öncesinde kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değeri 5.80 ± 0.23 , ameliyat yapıldıktan 1 ay sonra kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değeri 4.69 ± 0.19 ve ameliyattan 3 yıl sonra kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değeri 5.98 ± 0.26 olarak ve 50 kişiden oluşan kontrol grubunda ise ortalama kardeş kromatid sıklığı değeri 4.65 ± 0.19 olarak saptanmıştır. Bu araştırmacılar tarafından tespit edilen bu değerler, hazırdaki çalışma neticesinde saptanmış benzer değerlerle kıyaslandığında, özellikle tedavi öncesi dönemde hasta grubunda saptanmış 8.252 ± 3.67613 ortalama sıklık değeri ile kontrol grubunda saptanmış 7.019 ± 1.24580 şeklindeki ortalama sıklık değerinden bu değerlerin önemli ölçüde düşük olduğu anlaşılacaktır. İki farklı çalışmadan elde edilmiş kardeş kromatid değişim sıklık ortalamaları arasında görülen bu farkı, farklı ülkelerde yaşamakta olan hastaların beslenme alışkanlıklarına, çevresel faktörlere maruz kalma derecesine, genetik heterojeniteye, genetik kararsızlığa veya yaşanan coğrafi bölgenin çevresel şartlarına bağlamak doğru bir yaklaşım olabilir. Diğer yandan, iki çalışma ile saptanmış değerler arasında oransal bakımdan önemli bir fark olduğu şüphesi olsa da, istatistiksel

değerlendirmelerle ortaya çıkan sonuçlar; bu çalışmada, kontrol grubu ile tedavi öncesi dönemde analizleri yapılan hasta grubu arasında anlamlı bir fark ortaya koymazken, Dhillon ve arkadaşları (1995) tarafından meme kanserli hasta grubunda ameliyat öncesi dönemde elde edilen sonuçlar ile kontrol grubundan sağlanan sonuçlar arasında anlamlı bir fark göstermesi ($p<0.01$), uyumsuzluğa kanıt oluşturmaktadır (Dhillon ve ark., 1995). Roy ve arkadaşları tarafından (2000) herhangi bir tedavi almayan meme kanserli hastalar, akrabaları ve kontrol grubu üzerinde yapılan bir sitogenetik çalışma neticesinde; üç gruptan elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının analiz edilmesi ile hasta grubu, meme kanserli hastaların yakın akraba grubu ve kontrol grubu arasında ileri derecede anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Bu çalışmada ortaya konan bilimsel değerler ile mevcut çalışmada saptanan bilimsel değerler arasında da herhangi bir uyumluluk görülememiştir (Roy ve ark., 2000).

Kontrol grubunda farklı kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile hasta grubunda tedavi süreci döneminde farklı kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları “Mann-Whitney U testi” ile istatistiksel olarak değerlendirildikten sonra, p değerleri; sırasıyla, A1 grubu için: 0.000; A2 grubu için: 0.000; A3 grubu için: 0.025; B grubu için: 0.001; C-X grubu için: 0.000; D grubu için: 0.000; E grubu için: 0.003; F grubu için: 0.045 ve G-Y grubu için: 0.059 şeklinde tespit edilmiştir (Tablo 12). Kromozom gruplarında saptanan tüm değerlerin farklılık göstermesi nedeniyle, kromozom gruplarıyla ilgili bulgular istatistiksel açıdan ayrı ayrı değerlendirilmiş ve bu değerlendirmeler sonucunda; sırasıyla, A1, A2, B, C-X, D ve E grubu kromozomlarıyla ilgili iki parametre arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunurken ($p<0.01$), A3 ve F grup kromozomlarıyla ilgili olan iki parametre arasında ise anlamlı bir farkın olduğu ($p<0.05$) ve G-Y grubu kromozomlarında ise ilgili iki parametre arasında anlamlı bir farkın olmadığı anlaşılmıştır. Kontrol grubu ile tedavi sürecinde analizleri yapılan hasta grubunun A1, A2, B, C-X, D ve E grup kromozomlarında bulunan kardeş kromatid değişim oranlarının karşılaştırılması ile ileri düzeyde anlamlı bir farkın görülmüş olması ($p<0.01$) ile tedavi sürecinde araştırılan hastalarda tedavi amacıyla kullanılan ilaçların etkisiyle genetik maddede hasarların ortaya çıktığı ve bunun sonucu olarak kardeş kromatid değişimi sıklığında artışların görüldüğü düşünülmüştür. Benzer şekilde, A3 ile F grubu kromozomlarda saptanan değişim sıklığı değerlerinin karşılaştırılması ile iki

parametre arasında anlamlı bir farkın ortaya çıkması ($p < 0.05$), bu iki grup kromozomların ilaçlardan daha az etkilendiğini ve G-Y grubu kromozomlarıyla ilgili olan parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması, bu grup kromozomların ilaçlardan ve diğer zararlı faktörlerden hemen hiç etkilenmediğini düşündürmüştür ($p > 0.05$). Kontrol grubunda ve tedavi süreci döneminde hasta grubunda kromozom gruplarına dağılımları saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerlerini; benzer değerlerin değerlendirildiği ve tartışıldığı herhangi bir makaleye rastlanamayışı nedeniyle, literatür ışığında tartışmak mümkün olamamıştır. Ancak, hazırdaki çalışmada kromozom gruplarıyla ilgili olarak saptanan veriler, sadece Acar tarafından (1985) kardeş kromatid değişim sıklığının belirlenmesi ve etkilerinin gözlenmesi amacıyla ferrokrom fabrikasında çalışan işçiler üzerinde yapılan bir çalışma ile kontrol grubu ve deney grubu işçilerden saptanan verilerle tartışabilmek mümkün olabilmektedir. Acar tarafından (1985) yapılan araştırma sonucunda; özellikle A1, A3, B ve C-X grubu kromozomlarda kardeş kromatid değişim sıklığında istatistiksel açıdan önemli artışların tespit edilmesi ve A2, D, E, F ve G-Y grubu kromozomlarda ise herhangi bir artışın gözlenmemesi şeklinde ortaya konan bulgulardan bir kısmının, mevcut çalışmada A1, A2, B, C-X, D ve E grubu kromozomlarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığında görülen önemli artışlarla uyum gösterdiği ve fakat, bazılarıyla uyum göstermediği anlaşılmıştır. Özellikle, Acar tarafından (1985) A2, D, E, F, ve G-Y grubu kromozomlarda saptanan bulguların mevcut çalışmada aynı kromozom gruplarıyla ilgili olarak saptanmış bulgularla uyuşmaması dikkat çekmiştir. Bu iki araştırmaya ait bulgular ya da sonuçları arasında böyle bir farkın ortaya çıkmasına, mevcut çalışmada araştırılan hastaların farklı ilaçlarla tedavi edilişleri neden olacağı gibi, ferrokrom fabrikasında çalışan işçilerin krom ve bileşiklerine uzun süre maruz kalışları da neden olabilir (Acar, 1985).

Kontrol grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile tedavi süreci döneminde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması “Mann-Whitney U testi” ile karşılaştırılarak test edilmiş ve iki sıklık ortalaması arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p < 0.01$) (Tablo 11). İleri düzeyde bir anlamlılığı ifade eden bu sonucun; zararlı herhangi bir faktörden ziyade, hastaların mutajenik, sitostatik ve klastojenik ilaçlar ile tedavi edilmeleri sürecinde, ilaç yan etkilerine maruz kalan DNA’da ortaya çıkan genomik kararsızlıkla

doğrudan ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Diğer yandan, kontrol grubu ile tedavi süreci döneminde hasta grubunda tespit edilen genel sıklık ortalamaları arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın gözlenmesi ($p<0.01$), kontrol grubu ile tedavi sürecindeki hasta grubunun A1, A2, B, C-X, D ve E grubu kromozomlarında saptanan değişim sıklığı ortalamaları arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın görülmesi ($p<0.01$), A3 ile F grubu kromozomlarında da anlamlı bir farkın ortaya çıkması ($p<0.05$) şeklindeki bulgular, araştırma sonuçlarının güvenilirliğini ortaya koyduğu gibi, aynı zamanda araştırmada kullanılan kardeş kromatid değişim yönteminin de güvenilir bir analiz yöntemi olduğunu göstermiştir. Kontrol grubunda ve tedavi sürecinde bulunan hasta grubunda saptanan bulguların literatür bilgisi ışığında tartışılması ve bilimsel açıdan değerlendirebilmesi amacıyla yapılan literatür taramasında; araştırma konusuyla ilgili çok az sayıda makaleye rastlanmıştır. Bu nedenle, hazırdaki çalışmadan elde edilen bulgular, çok az sayıdaki literatür bilgisi ışığında tartışılabilmiştir. Tucker ve arkadaşları (1990) tarafından farklı kemoterapik ilaçlarla tedavi edilen meme kanserli hastalarda; tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemlerde yapılan sitogenetik analizler sonucunda, tedavi öncesinde hücrel kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının 9.06 ve ilk tedavi uygulamasından hemen sonra hücrel değişim sıklığı ortalamasının %83'lük bir artışla 16.59'a yükseldiği ve tüm ilaç tedavisinin tamamlanmasından bir hafta sonra 20.17 olarak en yüksek orana varan hücrel kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının, tedavinin tamamlanmasından 1 ay, 2 ay, 3 ay, 6 ay ve 9 ay sonra yapılan analizlerde giderek düştüğü ve 9 ay sonra 9.91 oranıyla tedavi öncesi değere tekrar döndüğü gösterilmiştir. Tucker ve arkadaşları (1990) yapılan bu çalışmada tedavi sürecinde saptanan sonuçların tedavi öncesinde saptanan sonuçlardan oldukça yüksek olduğunun gösterilmiş olması, tedavi sürecinin tamamlanmasından sonra 9. ayda hastalarda elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının tekrar tedavi öncesi döneminde saptanan değere yaklaştığının gösterilmesi, hastalarda DNA onarım mekanizmasının hala etkin olduğunun kanıtı olmuştur. Görüldüğü üzere, Tucker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada saptanmış sonuçlarından bir kısmının, hazırdaki çalışma sonucu saptanmış bulguların önemli bir kısmı ile uyumluluk göstermesi, mevcut çalışmanın bilimsel içeriğini ve değerini pekiştirmektedir (Tucker ve ark., 1990). Clare ve arkadaşları tarafından (1983) yapılan bir çalışma ile sitotoksik ilaçlarla tedavi edilen meme kanserli hastalarda ilaç uygulanmasından sonra tedavide

kullanılan ilaçların etkileri izlenmiş ve ilaç uygulamasını takip eden periyodik analizler sonucunda kardeş kromatid değişim sıklığında giderek artışların olduğu saptanmış ve ilaçla tedavinin sona erdirilmesini izleyen belirli bir süreç sonunda kardeş kromatid değişim sıklığında düşüşler gerçekleşerek geriye dönüş olduğu belirlenmiş ve böylece genomun yeniden eski haline döndüğü ileri sürülmüştür. Hazırdaki çalışma sonucu saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklıkları ile ilgili bulgu ve sonuçların, özellikle tedavi sürecindeki hastalar üzerinde yapılan sitogenetik analizler ile saptanan kardeş kromatid değişim sıklığının, tedavi öncesindeki hastalardan saptanmış değişim sıklıklarına göre, önemli düzeyde artış gösterdiği bulgusunun, Clare ve arkadaşları tarafından (1983) saptanan sonuçlarla tam uyum gösterdiği anlaşılmıştır. Az sayıdaki araştırmadan bir başkasında, razoxane ilacı ile tedavi edilen kolorektal kanserli hastalarda Price ve arkadaşları tarafından (1992) yapılan bir araştırma neticesinde; kontrol grubunun değerlerine göre, kardeş kromatid değişim sıklığında anlamlı bir artışın olmadığı ifade edilmiştir. Bu sonuç; tedavide kullanılan her ilacın kardeş kromatid değişim sıklığında bir artışa neden olmayacağını gösterdiği gibi, ilaçların yan etkileriyle ilgili haksız bir genellemeye gidilmemesi gerektiği görüşünü de haklı kılmıştır.

Kontrol grubunun farklı kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile tedavi sonrası dönemde hasta grubunun farklı kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları “Mann-Whitney U testi” ile istatistiksel olarak değerlendirildikten sonra, p değerleri; sırasıyla, A1 grubu kromozomlar için: 0.000; A2 grubu kromozomlar için: 0.000; A3 grubu kromozomlar için: 0.000; B grubu kromozomlar için: 0.001; C-X grubu kromozomlar için: 0.000; D grubu kromozomlar için: 0.000; E grubu kromozomlar için: 0.005; F grubu kromozomlar için: 0.004 ve G-Y grubu kromozomlar için: 0.020 olarak tespit edilmiştir. Kromozom gruplarıyla ilgili olarak yapılan karşılaştırmalar neticesinde; G-Y grubunda anlamlı bir ilişki ($p < 0.05$) ve diğer tüm kromozom gruplarında ise ileri düzeyde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.01$) (Tablo 14). Hasta grubunun A1, A2, A3, B, C-X, D, E ve F grubu kromozomlarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklıklarının ileri düzeyde anlamlılık gösterdiğinin saptanması ($p < 0.01$), tedavi sonrası dönemde hastalara tedavi amacıyla verilen 4 ve 6 kür ilaç uygulamasından sonra, ilaçların DNA’da ciddi hasarlar oluşturduğunu ve böylece kardeş kromatid değişim sıklığında ciddi artışlara yol açtığı

düşüncesini haklı kılmaktadır. Bununla birlikte, tedavi sonrası dönemde hasta grubunda yapılan analizler neticesinde, sadece G-Y grubu kromozomlarda anlamlı bir ilişkinin saptanmasını ($p<0.05$), ilaçların moleküler düzeyde gösterdiği etkilere ya da diğer bazı fiziksel ve kimyasal faktörlerin etkilerine bağlamak mümkündür. Kromozom gruplarıyla ilgili olarak elde edilen ve istatistiksel açıdan karşılaştırılarak değerlendirilen bulgularla doğrudan ilgili olan ve kontrol ile tedavi sonrası hasta grubunun kromozom gruplarıyla ilgili olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarını istatistiksel açıdan değerlendiren ve tartışan herhangi bir bilimsel makaleye rastlanmadığından, hazırdaki çalışma sonucu saptanmış bulgular literatür ışığında tartışılmamıştır. Ancak, mevcut çalışmada kromozom gruplarıyla ilgili olarak yapılmış analizler sonucu elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesiyle ortaya çıkmış sonuçları, sadece Acar tarafından (1985), kardeş kromatid değişim sıklığının belirlenmesi ve etkilerinin gözlenmesi amacıyla, ferrokrom fabrikasında çalışan işçilerde yapılan bir çalışma ile kontrol ve deney grubu işçilerde saptanmış bulgular ile tartışmak mümkün olabilmiştir. Acar tarafından (1985) ferrokrom fabrikasında çalışan işçiler üzerinde yapılan çalışma ile; sırasıyla, A1, A3, B ve C-X grubu kromozomlarda kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları arasında artışlar olduğunu ortaya koyan bulgular, mevcut çalışma ile A1, A2, A3, B, C-X, D, E ve F grup kromozomlarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarıyla ilgili sonuçlarla uyumluluk gösterirken, A2, D, E, F ve G-Y grubu kromozomlarda kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri arasında önemsiz bir artış olduğunun saptanması şeklindeki sonucun, mevcut çalışma sonucunda aynı grup kromozomlarda saptanmış sonuç ile uyumluluk göstermediği anlaşılmıştır. Bu iki araştırma sonucunda saptanmış bulgulardan bazılarının birbiriyle yakın uyumluluk ve bazılarının da farklılık göstermesi, meme kanserli hastaların kemoterapik ilaçlarla tedavi edilmesinden ve işçilerin günlük krom bileşiklerine maruz kalmışlığından kaynaklanmış olabilir (Acar, 1985).

Kontrol grubunda 7.019 ± 1.24580 olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile tedavi sonrası dönemde hasta grubundan 11.525 ± 3.33066 olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması da “Mann-Whitney U testi” ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır ve karşılaştırılması neticesinde p değerinin 0.000 olduğu görülmüş ve karşılaştırılan iki değer arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$)(Tablo 13). Hastaların mutajenik, sitostatik ve

klastrojenik ilaçlar ile tedavi edilmeleri süreci uzadıkça ilaçlardan etkilenen DNA'da gelişen genomik kararsızlığın, kıyaslanan iki parametre arasında ileri düzeyde anlamlılık gösteren ciddi sonuçlara yol açacağı anlaşılmıştır. Benzer şekilde, kontrol grubu ile tedavi sonrası dönemde hasta grubunun kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi neticesinde; sırasıyla, A1, A2, A3, B, C-X, D, E ve F grubu kromozomlarda ileri düzeyde anlamlı bir fark gözlenmesi ($p < 0.01$) ve G-Y grubu kromozomlarda ise anlamlı bir fark saptanması ($p < 0.05$), tedavi öncesi ve tedavi sürecinde elde edilen sonuçların güvenilirlik sınırlarında elde edilmişliğini kanıtladığı gibi, tedavide kullanılan ilaçların genetik materyale, alınan doz ve zamana bağlı olarak önemli derecede zarar verdiğinin de kanıt olmuştur. Kontrol grubunda ve tedavi sonrası dönemde hasta grubunda yapılan analizler sonucunda elde edilmiş bu bulgu ya da sonuçları; bilimsel açıdan tartışmak ve değerlendirmek amacıyla yapılan literatür taraması neticesinde, araştırma konusuyla doğrudan ilişkili herhangi bir araştırma ya da makaleye rastlanmaması nedeni ile kromozom gruplarıyla ilgili olarak saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarına ait bulgular literatür ışığında yeterince tartışılmamıştır. Fakat, kontrol grubu ile tedavi sonrası dönemde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamaları ile kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel açıdan değerlendirildiği sınırlı sayıda makalenin olması araştırmadan sağlanan bulguların tartışılmasına imkan vermiştir. Bu önemli araştırmalardan biri; Kopjar ve arkadaşları tarafından (2007), 30 meme kanserli kadın hastadan ilaçla tedaviden önce ve ilaçla tedaviden sonra alınan ve 30 sağlıklı kadın kontrolden alınan periferik kan örneklerinden kültür yapılması suretiyle gerçekleştirilmiştir. Bu araştırma sonucunda kontrol grubunda yapılan analizler ile meme kanserli hasta grubundan tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde yapılan analizlerin kıyaslanması; meme kanserli hastalarda tedavi öncesi dönemle ilgili tespit edilmiş kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması ile sağlıklı kontrol grubundan elde edilen değişim sıklığı ortalaması arasında anlamlı derecede yüksek bir ilişki bulunduğunu göstermiş ve tedavi sürecinde analiz edilen hastalarda tespit edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının ise hem tedavi öncesinde saptanan sıklık değerinden ve hem de kontrol grubunda saptanan değerden yüksek olduğu anlaşılmıştır. Kopjar ve arkadaşları tarafından (2007), tedavi öncesi dönemde meme kanserli hasta

grubunda tespit edilen yüksek derecede anlamlı kardeş kromatid değişim değeri ile hazırdaki çalışma neticesinde tedavi öncesi dönemde hasta grubunda elde edilen değişim değeri uyum göstermemiş, tedavi süreci döneminde ve tedavi sonrası dönemde saptanan değerler ile uyumluluk sağlamıştır (Kopjar ve ark., 2007). Mevcut alışma; önceden planlandığı Şekilde yürütülmüş ve kemoterapik ilaçlarla yapılan tedavinin bitiminden 30 gün sonra hastalardan alınan periferik kan örneklerinden yapılan kültürlerden sağlanan preparatların analizleri ile sürdürülmüştür. Tedavi sonrası dönemde hasta grubundan saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamasının kontrol grubundan elde edilen genel ortalama ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldığı zaman iki parametre arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın olduğunun görülmesi ($p < 0.01$), tedavide kullanılan ilaçların DNA'da ya da genomda önemli düzeyde hasara neden olduğunu Şüphe götürmez Şekilde ortaya koymaktadır. Mevcut araştırmaya ait bu sonuç, literatür ışığında tartışıldığında, şu sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Tucker ve arkadaşlarınca (1990) yapılan bir çalışmada değişik zaman aralıklarında hasta grubunda yapılan analizlerle hasta grubunda kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalamaları; tedaviden önce 9.06 ± 0.64 , son tedaviden; sırasıyla, bir hafta sonra 20.17 ± 1.56 , 1 ay sonra 13.41 ± 1.46 , 2 ay sonra 12.46 ± 0.81 , 3 ay sonra 11.71 ± 0.74 , 6 ay sonra 11.40 ± 0.80 ve 9 ay sonra 9.91 ± 0.79 değerleri saptanmıştır. Tucker ve arkadaşlarınca (1990) yapılan bu çalışma ile meme kanserli hastalarda tedaviden önce kardeş kromatid değişim sıklığının normal değerlere yakın olduğu ve ilaç tedavisinin başlamasıyla birlikte değişik zaman aralıklarında yapılan analizler ile ilaçlar tarafından oluşturulduğu bilinen kardeş kromatid değişimlerinin zamana bağlı olarak önce yükseldiği ve daha sonra giderek düşüşler göstererek 9 ay sonra tekrar normal değere yaklaştığı ifade edilmiştir. Mevcut çalışmada ilaçla tedaviye başlanmadan önce hasta grubunda 8.252 ± 3.67613 olarak saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ile Tucker ve arkadaşlarınca (1990) meme kanserli hastalarda tedavi öncesinde saptanan 9.06 ± 0.64 değeri ile yakın değerde bulunmuştur. Yine, Tucker ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (1990) ilaçla tedavi uygulaması tamamlandıktan 1 ay sonra hasta grubunda yapılan analizlerde 13.41 ± 1.46 olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalama değerinin, mevcut çalışmada, ilaçla tedavi tamamlandıktan bir ay sonra, meme kanserli hasta grubunda yapılan analizlerde 11.525 ± 3.33066 Şeklinde saptanan genel ortalama değerinden sadece biraz yüksek olduğu görülmüştür. Oysa, bu

nispi yüksekliğin; değişik ilaçlarla yapılan tedaviden, tedavi sürelerinin farklılığından, farklı bölgelerde yaşamışlıktan, hastaların farklı genetik yapıya sahip oluşları ve laboratuvar şartlarında oluşan modifikasyonlardan kaynaklanabileceği tartışma konusudur. Tucker ve arkadaşları tarafından (1990) ilaç tedavisi tamamlandıktan 2 ay, 3 ay, 6 ay ve 9 ay sonra saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarını, mevcut çalışmada böyle bir metodoloji takip edilmediğinden tartışmak mümkün olamamıştır (Tucker ve ark., 1990). Diğer yandan, Shinkai ve arkadaşlarınca (1989), kemoterapik ilaçlarla tedavi edilen akciğer kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; ilaç tedavisi yapılmadan önce ve ilaç tedavisi başladıktan 2-3 gün, 4-5 gün, 7 gün, 14 gün ve 21 gün sonra yapılan analizler neticesinde, kemoterapiye başlanan ilk hafta içinde tüm hastalarda kardeş kromatid değişim sıklığında önemli artışların olduğu ve kemoterapi uygulamasından üç hafta sonra tüm hastalarda tespit edilen değişim sıklıklarının tedavi öncesi dönemde saptanan değişim sıklığı değerlerine yaklaşan bir gerileme gösterdiği tespit edilmiştir. Shinkai ve arkadaşlarınca ilaçlara maruz kalmakla kardeş kromatid değişim sıklığının artışı arasında bir ilişki bulunduğu şeklinde saptanan bulgu ile mevcut çalışmada ilaçlara maruz kalma süresi ile kardeş kromatid değişim sıklığında artışların olması arasında görülen ilişki bulgusu örtüşmektedir (Shinkai ve ark., 1989). Silva ve arkadaşları tarafından (2002) yapılan benzer bir çalışma ile; farklı kemoterapik ilaçlarla tedavi edilen hasta gruplarında her hastanın 100 hücresinde, tedavinin çeşitli dönemlerinde yapılan analizler sonucunda değişik oranlarda kromozom aberasyonlarının saptanması yanında, tedavinin dönemlerine bağlı olarak kromozom aberasyonları oranlarında düşüş ve yükselişlerin olduğu tespit edilmiş ve tedaviden belirli bir süre sonra hasara uğramış olan kromozomların yeniden onarılabildikleri rapor edilmiştir. Silva ve arkadaşları tarafından (2002) yapılan bu çalışma ile hastalara kemoterapik ilaç uygulaması yapıldıktan sonra, ilaç uygulamasını takiben kardeş kromatid değişim sıklığının 8.4 'ten 24.9'a yükseldiği saptanmış ve bu değerler arasında yapılan istatistiksel değerlendirme neticesinde anlamlı bir ilişki bulunduğu rapor edilmiştir. Silva ve arkadaşları tarafından, başka bir kemoterapik ilaçla tedavi alan hastalarda yapılan analizler neticesinde ise, hasta grubunda 10.9 olarak saptanmış normal kardeş kromatid değişim sıklığının hemen 26.7 değerine yükseldiği saptanmış ve tedavi uygulamalarının tamamlandıktan bir süre sonra, kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinde önemli düşüşlerin gerçekleştiği ve nihayetinde tedaviden önceki

normal sınırlara çekildiği belirtilmiştir (Silva ve ark., 2002). Mevcut çalışmada tedavi sonrası hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim değerleri ile Silva ve arkadaşları tarafından (2002) elde edilen özellikle tedavi uygulamalarının tamamlanmasından bir süre sonra, kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinde önemli düşüşlerin gerçekleştiği ve normal sınırlara gerilediği bulgusu ile çelişmiştir. Sonuçta gerek mevcut çalışmada saptanan sonuçlar ve gerekse Silva ve arkadaşları tarafından (2002) elde edilen sonuçların, kemoterapik ilaçların tedaviye başlandıktan sonra hastaların genetik yapısında önemli düzeyde genomik bir kararsızlık yarattığını göstermesi bilimsel bir uyumluluğun kanıtı olmaktadır. Clare ve arkadaşları tarafından (1983) yapılan bir çalışma da sitotoksik ilaçlarla tedavi edilen meme kanserli hastalarda ilaç verilmişinden sonra yapılan analizler ile tedavide kullanılmakta olan ilaçların etkileri izlenmiştir. Clare ve arkadaşlarınınca (1983) ilaçla tedavi edilen hastalarda periyodik olarak yapılmış analizler ile kardeş kromatid değişim sıklığındaki değişim farklılıkları ortaya konmuş ve ilaçla tedavi yoğunluğuna bağlı olarak bu değişim sıklığında giderek artışlar olduğu ve ilaç tedavisinin sona ermesini izleyen ardışık süreçlerde kardeş kromatid değişim sıklığında düşüşlerin gerçekleştiği ve genomik kararsızlığın da onarılarak tekrar eski haline döndüğü rapor edilmiştir. Mevcut çalışma ile kardeş kromatid değişim sıklığı ile ilgili olarak saptanmış sonuçlar değerlendirildiğinde; özellikle tedavi sonrası hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı sonuçlarının, tedavi öncesi ve tedavi süreci dönemlerinde hasta grubunda saptanan sonuçlar ile kontrol grubundan saptanan sonuçlara göre daha yüksek olduğu görülür ve sonuç olarak, Clare ve arkadaşları tarafından (1983) saptanan sonuçlarla uyumluluk gösterdiği anlaşılmaktadır.

Tedavi öncesinde 25 kişilik hasta grubunda kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması 8.252 ± 3.67613 olarak ve tedavi süreci dönemde 24 kişiden oluşan aynı hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ise 10.197 ± 2.95808 olarak saptanmış ve bu iki değişim sıklığı genel ortalaması “Wilcoxon testi” ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme neticesinde p değerinin 0.007 olduğu ve tedavi öncesi ile tedavi süreci dönemlerinde aynı hasta grubundan elde edilen iki kardeş kromatid değişim sıklığı değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0.01$) (Tablo 15). Bu istatistiksel sonuç, tedavi amacıyla kullanılmakta olan ilaçların iki kür uygulanmasından sonra bile hasta

genomunda önemli düzeyde bir kararsızlığa neden olduğunu göstermesi açısından önem arz etmektedir. Hasta grubundan tedavi öncesinde ve tedavi sürecinde yapılan sitogenetik analizler sonucunda elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerlerinin istatistiksel yöntemler ile karşılaştırılması ile ortaya çıkan sonuçlar; literatür ile tartışıldığında, aşağıda ifade edilen değerlendirmelere ulaşılmaktadır. Mevcut çalışma sonucunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri ile bu değerlerin istatistiksel karşılaştırılmasıyla elde edilen ileri düzeyde anlamlılık, Tucker ve arkadaşları tarafından (1990) yapılan bir araştırma ile kemoterapik tedavinin uygulandığı ilk haftadan başlanmak üzere ilk birkaç haftada yüksek değişim sıklığının görülmesi, daha sonraki haftalarda söz konusu değerlerde düşüş gerçekleşmesi ve genoma verilen zararın 9 aya kadar devam edebileceğinin ortaya konması şeklindeki sonuçlarla yakın uyumluluk göstermekle, mevcut çalışmanın bilimsel değerini ortaya koymuştur (Tucker ve ark., 1990). Bunlara ilaveten, mevcut çalışmada kontrol grubunda kardeş kromatid değişim sıklığıyla ilgili olarak belirlenen 7.019 ± 1.24580 ortalama değer, tedavi öncesi hasta grubunda belirlenen 8.252 ± 3.67613 ortalama değer ve tedavi sürecindeki hasta grubunda belirlenen 10.197 ± 2.95808 ortalama değer, Kopjar ve arkadaşları (2007) tarafından meme kanserli 30 hastada yapılmış bir çalışma ile sağlıklı kontrol grubunda 3.75 ± 0.03 olarak belirlenmiş olan ortalama değer, tedavi öncesi hasta grubunda 4.91 ± 0.05 olarak belirlenmiş ortalama değer ve kemoterapik tedavi sonrası hasta grubunda 11.28 ± 0.15 olarak belirlenmiş ortalama değer ile karşılaştırıldıklarında çelişen bir görünüm veriyor görünse de mevcut çalışma ile saptanmış değerlerin istatistiksel analizleriyle bu değerler arasında anlamlı bir fark gözlenmesi ($p < 0.01$) ile Tucker ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada saptanmış benzer değerlerin istatistiksel analizi sonucunda saptanan ortalama değerler arasında anlamlı bir fark görülmesi ($p < 0.05$) ile belirli düzeyde uyum sağlamıştır (Kopjar ve ark., 2007). Konunun tartışıldığı bu iki makale dışında doğrudan araştırma konusuyla ilgili herhangi bir başka makaleye ya da literatür kaynağına rastlanmadığı için, mevcut çalışma ile elde edilen orijinal bulgular, literatür ışığında yeterince tartışılmamıştır.

Hasta grubundan tedavi öncesi dönemde ve tedavi süreci döneminde kromozom grupları ile ilgili olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerlerinin istatistiksel açıdan karşılaştırılması ile; sırasıyla, A1 grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.097 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız olduğu ($p > 0.05$), A2 grubu

kromozomları ile ilgili p değerinin 0.032 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$), A3 grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.158 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız olduğu ($p>0.05$), B grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.086 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız olduğu ($p>0.05$), C-X grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.007 ve iki değer arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı olduğu ($p<0.01$), D grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.034 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$), E grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.036 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$), F grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.196 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız olduğu ($p>0.05$) ve G-Y grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.031 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo16). Sitogenetik analizlerle kromozom gruplarına dağılım gösteren kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile ilgili olarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçlarına göre A1, A3, B ve F grubu kromozomlarla ilgili iki değer arasındaki farkın anlamsız, A2, D, E ve G-Y grubu kromozomlarla ilgili iki değer arasındaki farkın anlamlı ve C-X grubu kromozomlarıyla ilgili iki değer arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı olduğu anlaşılmış ve bu istatistiksel veriler; kardeş kromatid değişimlerine en çok C-X grubu kromozomların maruz kaldığını ve A2, D, E ve G-Y grubu kromozomların kardeş kromatid değişimlerinden daha az etkilendiğini ortaya koymuştur. Kardeş kromatid değişim mekanizması ile ilgili klasik bilgilerin yetersiz olması nedeniyle, bazı kromozomların değişimlere neden daha sık maruz kaldıkları sorusuna açıklık getirilememiştir. Bununla birlikte, kromozom grupları ile ilgili herhangi bir bilimsel değerlendirmenin günümüze kadar henüz yapılmamış olması, bu konudaki değişim sıklığı değerlerini yeterince tartışmayı zorlaştırmıştır. Fakat, bu sıkıntıya rağmen, bazı yazarlar (Evans ve ark., 1974; Emre, 1989) tarafından uzun kromozom gruplarının daha çok kardeş kromatid değişimlerine uğradığı şeklinde beyan edilen düşünce, mevcut çalışma ile A, B ve C-X grubu kromozomlarda saptanan kardeş kromatid değişimlerinin daha çok görülmesi gerçeği ile desteklenmiş olmaktadır.

Tedavi öncesi dönemde hasta grubunun 8.252 ± 3.67613 olarak belirlenen değişim sıklığı genel ortalaması ile tedavi sonrası döneminde hasta grubunun 11.525 ± 3.33066 olarak belirlenmiş olan değişim sıklığı genel ortalamasının “Wilcoxon testi” ile karşılaştırılması sonucunda p değerinin 0.003 olduğu ve bu iki değer arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$)(Tablo 17). Literatürde bu

şekilde bir değerlendirmenin yapılmamış olması nedeniyle, bu bulgu, yeterince literatür ile tartışılmamıştır. Fakat, mevcut çalışma ile doğrudan benzerliği olmasa da, Shinkai ve arkadaşları tarafından (1989) 20 akciğer kanserli hastada yapılan bir çalışmada değerlendirme benzerliğinin olması dikkate alınmış ve mevcut çalışmanın ilgili değerleri bu literatür dayanak alınarak tartışılmıştır. Shinkai ve arkadaşları tarafından (1989) değişik kemoterapik ilaç kombinasyonları ile tedavi edilen akciğer kanserli hasta gruplarında; tedavi öncesinde sırasıyla, 7.1 ± 3.4 , 8.7 ± 3.1 , 7.4 ± 2.9 , 8.9 ± 3.4 ortalama değerleri saptanmış ve tedaviye başladıktan 2-3 gün sonra 16.8 ± 4.4 , 13.6 ± 4.6 , 21.6 ± 7.9 ve 10.3 ± 3.3 şeklinde yüksek değerler tespit edilmiş ve ardışık olarak 4-5 gün sonra, 7 gün sonra, 14 gün sonra yapılan analizlerle değişik sonuçlar elde edilmiş ve neticede mevcut çalışmanın tedavi sonrası zamanlamasına yakın bir zaman dilimi olan 21 gün sonra yapılan analizler sonucunda hasta gruplarında; sırasıyla; 11.4 ± 4.3 , 8.3 ± 3.3 , 9.5 ± 3.8 ve 10.0 ± 3.2 şeklinde değerler saptanmış ve 21 gün sonra elde edilen sonuçların tedavi öncesinde elde edilen sonuçlar ile istatistiksel olarak kıyaslanması sonucunda sadece ilk hasta grubu olan ve tedavi öncesinde ortalama değeri 7.1 ± 3.4 olan hastadan 21 gün sonra elde ettiği 11.4 ± 4.3 şeklindeki ortalama değeri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın olduğu ve diğer üç grup hastanın değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Shinkai ve arkadaşları (1989) tarafından yapılmış bu çalışmada sadece mitomycin + vindesine + cisplatin (MVP) ilaç kombinasyonu ile tedavi edilen ilk hasta grubunda anlamlı bir ilişki görülmüş ve diğer vindesine + cisplatin (VP), cyclophosphamide + adriamycin + vincristine (CAV) ve cisplatin + etoposide (PE) olarak bilinen üç farklı ilaçla tedavi edilen hasta gruplarında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmada kemoterapik ilaç tedavisinden önce hasta grubunda saptanan ortalama sıklık değeri ile tedavi sonrası dönemde hasta grubunda saptanan ortalama değeri istatistiksel açıdan kıyaslandığında p değeri 0.003 tespit edilmiş ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası dönemlerle ilgili bu iki değer arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası dönemlerle ilgili olarak hasta grubunda saptanan bu sonuç, Shinkai ve arkadaşlarınınca ilk hasta grubunda tespit edilen ($p < 0.001$) şeklindeki sonuçla daha az uyum gösterirken, diğer üç grup hastadan saptanan sonuçlara göre farklı bulunmuştur.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemde hasta grubunun kromozom gruplarıyla ilgili olarak saptanmış kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerlerinin “Wilcoxon

testi” ile istatistiksel analize tabi tutulması neticesinde; sırasıyla, A1 grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.005 ve iki değer arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), A2 grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.001 ve iki değer arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), A3 grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.011 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı ($p<0.05$), B grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.007 ve iki değer arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), C-X grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.005 ve iki değer arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı ($p<0.01$), D grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.010 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı ($p<0.05$), E grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.046 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı ($p<0.05$), F grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.020 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı ($p<0.05$) ve G-Y grubu kromozomları ile ilgili p değerinin 0.008 ve karşılaştırılan iki değer arasındaki farkın ileri düzeyde anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.01$)(Tablo 18). Sitogenetik analizlerle kromozom gruplarına dağılımı belirlenen kardeş kromatid değişim sıklık ortalamaları ile ilgili olarak saptanan p değerlerine göre A3, D, E ve F grubu kromozomlarıyla ilgili olarak karşılaştırılan iki değer ya da parametre arasında anlamlı bir farkın, A1, A2, B, C-X ve G-Y grubu kromozomlarıyla ilgili iki değer arasında ise ileri düzeyde anlamlı bir farkın bulunduğu anlaşılmıştır. İstatistiksel yöntemle elde edilen bu veriler; kardeş kromatid değişimlerine en çok A1, A2, B, C-X ve G-Y grubu kromozomların maruz kalıp etkilendiğini ve A3, D, E ve F grubu kromozomların ise daha az etkilendiğini açıkça ortaya koymuştur. İstatistiksel yönden elde edilen bu sonuçların; tedavi süreci dönemindeki hasta grubundan saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri ile bir önceki sonuçlar kıyaslandığında, kromozom gruplarının kardeş kromatid değişimlerine yol açılması bakımından bir çeşitlilik ya da heterojenite olabileceğini düşündürmüştür. Şöyle ki, tedavi öncesi dönemde hasta grubunun kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişimlerinin dağılımıyla ilgili sonuçlar ile tedavi süreci dönemindeki hasta grubunun kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişimlerinin dağılımları ile ilgili sonuçlar; C-X grubu kromozomlarında kardeş kromatid değişimlerinin nispi olarak daha çok ortaya çıktığını gösterirken, bunun A2, D, E ve G-Y grubu kromozomlarında ortaya çıkan değişimlerin izlediğini ve A1, A3, B ve F grubu kromozomların ise en az değişim gösteren kromozom grupları olduğunu göstermiştir. Oysa, tedavi öncesi dönemde hasta grubunda

kardeş kromatid değişim sıklıklarının kromozom gruplarına dağılımlarıyla ilgili bulgular ile tedavi sonrası dönemde hasta grubunda kardeş kromatid değişimlerinin kromozom gruplarına dağılımlarıyla ilgili bulguların istatistiksel bakımdan kıyaslanmasıyla saptanan sonuçlar ile kardeş kromatid değişimlerinin en çok A1, A2, B, C-X ve G-Y grubu kromozomlarda meydana geldiği ve bunu A3, D, E ve F grubu kromozomların izlediği görülmüştür. Bu durum, kromozom gruplarının ilaçlarla ne kadar az temas sağlarsa, kardeş kromatid değişimlerinin daha az ve ilaçla temasın süregelenleşme durumunda ise kromozom gruplarının hemen hemen tümünde değişik sıklıklarda kardeş kromatid değişimlerinin gerçekleşebildiğini göstermektedir. Kromozom gruplarıyla ilgili olarak ortaya çıkan farklı sonuçların, ilaçların artan etkisiyle oluştuğu kabul edilebilir olmasına rağmen, moleküler düzeyde ilaçların kromozomlarla nasıl bir etkileşim yaptığını açıklamaları tartışma konusudur. Tedavi sonrası dönemde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişimlerinin kromozom gruplarına dağılımlarıyla ilgili bulguların, kromozomların tedavide kullanılan ilaçlara maruz kalmalarından kaynaklanabileceği, yani doğrudan ilaçlarla ilişkili olabileceği yadsınmaz bir sonuç olarak görülür.

Tedavi süreci döneminde hasta grubuyla ilgili kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması 10.197 ± 2.95808 ve tedavi sonrası dönemdeki hasta grubuyla ilgili olarak saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı genel ortalaması ise 11.525 ± 3.33066 olarak belirlenmiş ve bu iki genel ortalama değerinin “Wilcoxon testi” ile istatistiksel açıdan karşılaştırılması sonucunda p değerinin 0.039 olduğu ve karşılaştırılan iki değer arasında anlamlı bir farkın olduğu anlaşılmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 19). Hasta grubunda tedavi süreci ile tedavi sonrası dönemde saptanan bulgularla ilgili sonuçlar, Tucker ve arkadaşları tarafından (1990) yapılan bir araştırma sonucunda; kemoterapik ilaç tedavisinin yapıldığı ilk haftadan başlanmak üzere, ilk birkaç haftada saptanmış yüksek değişim sıklığı değeri ile orta derecede uyum göstermiş, daha sonraki haftalarda saptanan düşük değişim değerleri ile uyum sağlamış ve genomik yapıya ilaçlar tarafından verilen zararları yansıtan bulgular ile yakın uyumluluk göstermiştir. Ayrıca, mevcut çalışmada elde edilen sonuçlar, Tucker ve arkadaşlarınca (1990) yapılan araştırmanın tedavi süreci ile tedavi sonrası dönemlerinde meme kanserli hasta grubunda önem arz eden herhangi bir ilişkinin bulunmadığı ifadesi ile çelişmiştir. Yapılan literatür taramasında tartışılan parametrelerle doğrudan ilişkili başka kaynaklara

rastlanmadığından, mevcut çalışmanın tartışması Tucker ve arkadaşlarınca yapılmış bu araştırmanın sonuçları ile sınırlı kalmıştır.

Tedavi süreci döneminde ve tedavi sonrası dönemde hasta grubunda kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerlerinin kromozom gruplarına dağılımları ile ilgili olarak saptanmış bulguların istatistiksel analizleri sonucunda; sırasıyla, A1 grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.076 ve kıyaslanan iki değer arasındaki farkın anlamsız ($p>0.05$), A2 grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.025 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı ($p<0.05$), A3 grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.020 ve iki değer arasındaki farkın anlamlı ($p<0.05$), B grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.092 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız ($p>0.05$), C-X grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.054 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız ($p>0.05$), D grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.355 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız ($p>0.05$), E grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.192 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız ($p>0.05$), F grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.158 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız ($p>0.05$) ve G-Y grubu kromozomlarıyla ilgili p değerinin 0.351 ve iki değer arasındaki farkın anlamsız olduğu saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 20). Hasta grubunun kromozom gruplarıyla ilgili olarak belirlenmiş kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının istatistiksel analizleri sonucunda; A2 ve A3 grubu kromozomlarıyla ilgili olarak kıyaslanmış iki değer arasında anlamlı bir fark ($p<0.05$), A1,B, C-X, D, E, F ve G-Y grubu kromozomlarıyla ilgili iki değer arasında ise anlamsız bir fark olduğu anlaşılmıştır ($p>0.05$). Bu istatistiksel verilerin ortaya koyduğu sonuçlardan; kardeş kromatid değişimlerine, en çok A2 ve A3 grubu kromozomlarında ve diğer kromozom gruplarında ise daha az rastlandığı tespit edilmiştir. Tedavi süreci döneminde ve tedavi sonrası dönemde hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklıklarının istatistiksel analizi ile ortaya çıkan sonuçlar ile tedavi öncesi ve tedavi süreci döneminde aynı hasta grubunda saptanan değişim sıklığı değerleriyle ilgili olarak tespit edilen sonuçlar karşılaştırıldığında; aynı hasta grubunun farklı kromozomlarında kardeş kromatid değişimlerini oluşturma mekanizmasında bir çeşitlilik veya heterojenite bulunabileceği düşüncesi hakimiyet kazanmıştır. Tedavi öncesi dönemde ve tedavi sürecinde hasta grubunun kromozom gruplarında saptanan kardeş kromatid değişimlerinin dağılımları ile ilgili bulgular, tedavi sonrası dönemde hasta grubunda saptanan aynı bulgular ile kıyaslandığında; en çok A1, A2, B, C-X ve

G-Y grubu kromozomlarda kardeş kromatid değişimlerinin ortaya çıktığı, bunları A3, D, E ve F grubu kromozomların izlediği anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar; artan dozlarda ilaçlara maruz kalmakta olan kromozomların farklı tepkiler verdiği temel göstergesi olmuştur. Hasta grubundan; tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemlerle ilgili olarak saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile kontrol grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarının kromozom gruplarına dağılımları şekil 19’da grafik halinde gösterilmiştir. Şekil 19’da sunulan grafik incelendiğinde, hasta grubunda gözlenen kardeş kromatid değişimlerinin, kontrol grubuna göre, özellikle ilaçla tedavi olma süresine bağlı olarak giderek artış gösterdiği, tedavi sonrası dönemde saptanan değişim sıklığı değerlerinin en üst sınıra ulaştığı ve bu aşamalı artışın da tedavide kullanılan ilaçların genetik materyale verdiği zararlardan kaynaklandığı anlaşılmaktadır.

Tedavi sonrası dönemde araştırma grubunu teşkil eden 21 hasta, tedavi edildikleri ilaç kombinasyonlarına göre, gruplara ayrılmış ve hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile tedavide kullanılan ilaç kombinasyonları arasında herhangi bir ilişki bulunup bulunmadığı değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası dönemde araştırılan 21 hastadan 13’ü “Adriyamisin + Siklofosfamid” (AC) kombinasyonu ile tedavi edilmiş olup 1. grubu, 6’sı “5-Fluorourasil + Epirubisin + Siklofosfamid” (FEC) kombinasyonu ile tedavi edilmiş olup 2. grubu ve 2’si de “Epirubisin + Siklofosfamid” (EC) kombinasyonu ile tedavi edilmiş olup 3. grubu oluşturmuştur. Bu üç farklı kemoterapik ilaç kombinasyonu ile tedavi edilen 1., 2. ve 3. grup hastalarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri, tedavi dozunda uygulansa bile, ilaç kombinasyonlarının in-vivo şartlarda kardeş kromatid değişim sıklığını ne düzeyde etkilemekte olduğunu saptamak amacıyla, “Kruskal-Wallis H testi” ile kıyaslanıp değerlendirilmiş ve bu değerlendirme ile p değerinin 0.970 olduğu ve üç hasta grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalama değerleri ile tedavide kullanılan üç farklı ilaç kombinasyonu arasında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$)(Tablo 21). Mevcut çalışma ile ortaya konan sonuçlardan; farklı ilaç kombinasyonları ile tedavi edilen hastalarda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamalarına üç farklı ilaç kombinasyonunun birbirlerine nazaran belirgin bir farkla etki yapmadıkları anlaşılmıştır. Kopjar ve arkadaşları (2007), “Siklofosfamid + Methotraksat +5-Fluorourasil” (CMF), “5-Fluorourasil + Adriyamisin

+ Siklofosfamid” (FAC) ve “Adriyamisin + Siklofosfamid” (AC) gibi ikili ve üçlü ilaç kombinasyonlarının meme kanserli kadınlarda kardeş kromatid değişimlerine etkilerini araştırmış ve yaptıkları araştırma neticesinde FAC kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, diğer iki ilaç kombinasyonu ile tedavi edilen hastalara kıyasla, daha fazla kardeş kromatid değişimi saptadıklarını rapor etmişlerdir. Ayrıca, kardeş kromatid değişimlerine en çok yol açan ilacın FAC, orta derecede etkili olan ilacın da CMF ve en az etki eden ilacın ise AC olduğu tespit edilmiştir. Mevcut çalışmada ise hastalar; FEC, AC ve EC ilaç kombinasyonları ile tedavi edilmiş ve ilaçla tedavi tamamlandıktan 1 ay sonra yapılan analiz ve değerlendirmeler sonucunda, bu ilaç kombinasyonları ile kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Mevcut çalışma ile saptanmış olan bu bulgu ve sonuçlar, Kopjar ve arkadaşları tarafından (2007) saptanan sonuçlar ile uyumsuz görülmüştür. Fakat, hasta grubunda tedavi öncesinde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile kontrol grubunda saptanan değişim sıklığı değerleri arasında anlamlı bir fark görülmediği halde, hastalar ilaçla tedaviye alındıktan sonra, gerek tedavi süreci döneminde ve gerekse tedavi tamamlandıktan sonraki remisyon döneminde hastalar üzerinde yapılan analizler sonucu elde edilen kardeş kromatid değişim sıklığı değerleri ile kontrol grubunun değerlerinin kıyaslanmasıyla; hem tedavi sürecinde ve hem de tedavi sonrası dönemle ilgili değerler arasında anlamlı bir fark bulunduğu saptanması, ilaçların etkisiyle kardeş kromatid değişim sıklığının ciddi anlamda arttığına göstergesi olmuştur. Silva ve arkadaşları tarafından (2002) yapılan bir çalışma neticesinde, tedavide kullanılan ilaçların etkileri ile ilgili olarak saptanan bulguların değerlendirilmesiyle ilaçların kardeş kromatid değişim sıklığında artışlara yol açtığı şeklindeki tespitleri, mevcut çalışma ile ortaya konan bulguları desteklemiş ve birbirleriyle uyum sağlamıştır. İlaçlarla ilgili değerlendirmede bulunan bu iki makaleden başka makaleye rastlanmadığından, mevcut çalışmada ilaçların kardeş kromatid değişim sıklığına etkileriyle ilgili bulgular literatür bilgisi ışığında geniş anlamda tartışılmamıştır. Bu çalışma ile ortaya konan sonuçların; sağlıklı bir geleceğe ışık tutması ve bilime katkı yapabilmesi, ancak, hasta ve akrabaları ile birlikte ilaç etkilerinin de değerlendirileceği kapsamlı araştırmalarla mümkün olacağı açıktır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Bu araştırma sonucunda yapılan değerlendirmeler ile kontrol grubunda saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalaması, hasta grubunda tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrası dönemlerde saptanan kardeş kromatid değişim sıklığı ortalamaları ile istatistiksel açıdan karşılaştırılıp değerlendirilmiş ve bu değerlendirme sonucunda; kontrol grubunun değerleri ile tedavi öncesi dönemde araştırılan hasta grubunun değerleri arasında anlamlı bir farkın görülmemesiyle ($p>0.05$), meme kanserinin oluşumunda kardeş kromatid değişimlerinin ya da genomik kararsızlığın etkili olmadığı ve hasta grubunda gözlenen değerlerin de normal populasyon düzeyinde belirlediği anlaşılmış, kontrol grubunun değerleri ile tedavi sürecinde araştırılan hasta grubunun değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın ortaya çıkmış olmasıyla ($p<0.01$), tedavide kullanılan ilaç kombinasyonlarının kardeş kromatid değişimlerini arttırmada önemli bir rol aldığı belirlenmiş, kontrol grubunun değerleri ile tedavi sonrası dönemde araştırılan hasta grubunun değerleri arasında ileri düzeyde anlamlı bir farkın saptanmış olmasıyla ($p<0.01$), kardeş kromatid değişim sıklığının artmasında yine tedavide kullanılmakta olan ilaçların önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan; meme kanserli hasta grubunda tedavi ile ilgili üç dönemde saptanan kardeş kromatid değişim sıklıklarındaki artışların hastalığı oluşturan temel bir etkenden değil de, doğrudan ilaçların DNA'da oluşturduğu hasarlarla ilişkili olduğu sonucu çıkarılmıştır.

2- Araştırmada tedavi dönemleri ile ilgili olan üç aşamada hasta grubunda saptanmış olan kardeş kromatid değişim sıklığı değerlerinin kendi aralarında istatistiksel olarak kıyaslanıp değerlendirilmesi neticesinde; tedavi öncesi dönemde hasta grubunda saptanan değerler ile tedavi süreci döneminde hasta grubunda saptanan değerler arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark görülmesi ($p<0.01$), tedaviye başladıktan sonra, kullanılan ilaçların DNA'da oluşturduğu hasarlardan kaynaklandığı ve tedavinin uzatılması ile birlikte değişim sıklığında önemsenir artışların olduğu gösterilmiş, tedavi öncesinde hasta grubunda saptanan değerler ile tedavi sonrası dönemde hasta grubunda saptanan değerler arasında ileri düzeyde anlamlı bir fark olduğunun belirlenmesiyle de tedavi sürecinin uzaması nedeniyle ilaçların daha çok hasar oluşturdukları gerçeği anlaşılmış ($p<0.01$), tedavi süreci döneminde hasta grubundan saptanan değerler ile tedavi sonrası dönemde hasta grubundan saptanan değerler arasında anlamlı bir farkın

görülmesi ($p < 0.05$) ile tedavi dönemleri arasında saptanan değerler arasında beliren farkın azaldığı ve bu azalma sebebinin, literatür bilgilerinin aksine, tedavi süreci ile tedavi sonrası dönemler arasındaki analiz süresinin kısa tutulması sonucu DNA'da oluşmuş mevcut hasarların onarılamadan tedavi sonrası döneme yansıma olasılığıdır.

3- İlaçla tedaviye başlandıktan sonra, gerek tedavi süreci ve gerekse tedavi sonrası dönemlerde araştırılan aynı hasta grubunda yapılan analizlerle elde edilen sonuçlar; ilaç kombinasyonlarının; kanser hastalığını tedavi etmede ne oranda yarar sağladığı bir an için göz ardı edilirse, ilaçlara maruz kalma süresi ile kardeş kromatid değişim sıklıklarının önemsenir artışı arasında doğru bir orantı olduğu görülecektir. Kardeş kromatid değişimlerinin artışına yol açan bu ciddi durumun; genomik kararsızlıklara neden olan diğer zararlar yanında, hastalarda ikincil tümörlerin gelişmesine davetiye çıkardığı tespit edilmiştir.

4- Diğer yandan, araştırmada kardeş kromatid değişimlerini analiz etmede kullanılan kardeş kromatid değişim yönteminin; hasta ve kontrol grubunda güvenilir sonuçların elde edilmesinde, genomik kararsızlıklara yol açan etkenler ile çeşitli ilaç ve mutajenik kimyasallara maruz kalan popülasyonların değerlendirilmesinde, tedavide kullanılan ilaçların hastalarda oluşturacağı zararların saptanmasında, izlenmesinde ve tedavilerinin yönlendirilmesinde objektiflik, güvenlik ve kolaylık sağladığı görüldüğünden, önemli bir tanı kriteri olduğu kanaati edinilmiştir.

5- Bu araştırma, Orta Karadeniz Bölgesinde yapılmış olan ilk çalışma olduğundan ve ülke genelinde meme kanserli hastalarda benzer bir araştırmanın da henüz yapılmamış oluşundan dolayı, ortaya konulan bilimsel sonuçları itibarıyla, orijinal bir araştırma olmuş ve bu orijinal araştırmanın bilimsel değeri de; elbette ki, araştırmada kullanılan yöntem ile diğer ilgili bilimsel yöntemler ile yapılacak daha kapsamlı araştırmalarla ortaya konacak orijinal sonuçlarla anlaşılacaktır.

6- Sonuç olarak; bu araştırma sonucu saptanan sonuçların bilimsel önemi; geniş hasta popülasyonlarının yakın akrabalarıyla birlikte araştırılması ve aynı zamanda tedavide kullanılan ilaç kombinasyonlarının da detaylı şekilde araştırılması ve daha da önemlisi kardeş kromatid değişimlerinin temel mekanizmalarını yönlendirip değiştiren ya da işlemez hale getiren etkenlerin ortaya çıkarılmasına bağlı olacaktır.

VII. KAYNAKLAR

- Acar, A. (1985). Ferrokrom fabrikasında çalışan işçilerde sitogenetik çalışmalar. *Doktora tezi*. Antalya.
- Adhvaryu, S.G., Rawal, U.M., Patel, J.V., Patel, D.D., Balar, D.B. (1988). Increased Frequency of Sister Chromatid Exchanges in Lymphocytes of Breast Cancer Patients. *International Journal of Cancer*, **41** (3), 394-398.
- Akbaş, E., Çelik, A., Derici, E., Söylemez, F. (2001). Sigara Kullanmanın Lenfosit Yaşam Süresi ve Genotoksik Etkilerinin İncelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics*, **4** (1), 15-18.
- Alptekin, D., Lüleyap, H. Ü., Yılmaz, L., Demirhindi, H., Gökel, Y., Pazarbaşı, A., Dokur, M., Kasap, M., Kasap, H. (2006). The Sister-Chromatid Exchange and Acetylcholine Esterase Enzyme Levels among Patients with Insecticide Intoxication in the Çukurova Region, Turkey. *Acta Medica Okayama*, **60** (2), 121-126.
- Altıntaş, N., Örenay, S., Aşçı, M., Reyhan, E., Türk, M., Yolasıgmaz, A., Altıntaş, N. (2005). Karaciğer Kist Hidatigi Tedavisinde Albendazol Kullanan Hastalarda Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) Çalışması. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, **29** (4), 235-237.
- American Cancer Society, (2005). *Breast Cancer Facts & Figures* (2005-2006). American Cancer Society. Atlanta.
- Ansell, S. M., Jansen van Rensburg, C. E., Rapoport, B. L., Gresse, P., Cloete, E. V., van Staden, A. M., Stevens, K., Falkson, C. I., Falkson, G. (1991). Sister Chromatid Exchanges in Lymphocyte Cultures of Patients Previously Treated with Dibromodulcitol. *Oncology*, **48**, 253-257.
- Baker, E. S., Connor, T. H. (1996). Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **53** (22), 2713-2723.
- Becher, R. (1988). No Effect of High-Dose Medroxyprogesterone Acetate on the Frequency of Sister Chromatid Exchange in Lymphocytes of Cancer Patients. *Oncology*, **45**, 57-60.
- Beckmann, M. W., Bani, M. R., Fasching, P. A., Strick, R., Lux, M. P. (2007). Risk and risk assesment for breast cancer: Molecular and clinical aspects. *The European Menopause Journal*, **57**, 56-60.
- Bilban, M., Jacopin, C. B., Ogrinc, D. (2005). Cytogenetic tests performed on operating room personel (the use of anaesthetic gases). *International Archives Occupational Environmental Health*, **78** (1), 60-64.

- Bradbury, A. R., Olopade, O. I. (2007). Genetic susceptibility to breast cancer. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **8**, 255-267.
- Brown, T., Dawson, A. A., Bennett, B., Moore, N. R. (1988). The Effect of Four Drug Regimens on Sister Chromatid Exchange Frequency in Patients with Lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet*, **36**, 89-102.
- Cebulska-Wasilewska, A., Wierzevska, A., Nizankowska, E., Graca, B., Hughes, J.A., Anderson, D. (1999). Cytogenetic damage and ras p21 oncoprotein levels from patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), untreated lung cancer and healthy controls. *Mutation Research*, **431(1)**, 123-131.
- Cefle, K., Ucur, A., Guney, N., Ozturk, S., Palanduz, S., Tas, F., Asoğlu, O., Bayrak, A., Muslumanoglu, M., Aydiner, A. (2006). Increased sister chromatid Exchange frequency in young women with breast cancer and in their first-degree relatives, *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **171 (1)**, 65-67.
- Chabner, B. A., Ryan, D. P., Paz-Ares, L., Garcia-Carbonero, R., Calabresi, P. (2001). Antineoplastic Agents. In: *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics, Tenth Edition*, Editors, Hardman, J.G., Limbird, L.E. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 1389-1445.
- Cheng, T. J., Christiani, D. C., Wiencke, J. K., Wang, J. C., Xu, X., Kelsey, K. T. (1995). Comparison of sister chromatid exchange frequency in peripheral lymphocytes in lung Cancer cases and controls. *Mutation Research*, **348**, 75-82.
- Clare, M. G., Taylor, J. H., Blain, E., Jones, W. G. (1983). The Quantitation of Sister Chromatid Exchanges in Lymphocytes of Cancer Patients at Intervals after Cytotoxic Chemotherapy. *European Journal of Cancer Clinical Oncology*, **19 (11)**, 1509-1515.
- Cui, Y., Page, D.L., Lane, D.S., Rohan, T.E. (2008). Menstrual and reproductive history, postmenopausal hormone use, and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast: a cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*, **10**, 9973-9979.
- Deen, D. F., Kendall, L. E., Marton, L. J., Tofilon, P. J. (1986). Prediction of Human Tumor Cell Chemosensitivity Using the Sister Chromatid Exchange Assay. *Cancer Research*, **46**, 1599-1602.
- Dhillon, V. S., Bhasker, R., Kler, R. S., Husain, S. A. (1995). Sister Chromatid Exchange (SCE) Studies in Breast Cancer Patients: A Follow-Up Study. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **80**, 115-117.
- Dhillon, V. S., Dhillon, I. K. (1998). Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchange Studies in Patients with Prostate Cancer: Possible Evidence of Chromosome Instability. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **100**, 143-147.

- Dhillon, V. S., Kler, R. S., Dhillon, I. K. (1996). Chromosome Instability and Sister Chromatid Exchange (SCE) Studies in Patients with Carcinoma of Cervix Uteri. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **86**, 54-57.
- Djelic, N., Spremo-Potparevic, B., Bajic, V., Djelic, D. (2006). Sister chromatid exchange and micronuclei in human peripheral blood lymphocytes with thyroxine in vitro. *Mutation Research*, **604 (1-2)**, 1-7.
- Dönmez, H., Özkul, Y., Uçak, R. (1996). Sister Chromatid Exchange frequency in inhabitants exposed to asbestos in Turkey. *Mutation Research*, **361**, 129-132
- Dutrillaux, B., Gerbault-Seureau, M., Zafrani, B. (1990). Characterization of chromosomal anomalies in human breast cancer. A comparison of 30 paradiploid cases with few chromosome changes. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **49**, 203-217.
- Ely, S., Vioral, A. N. (2007). Breast Cancer Overview. *Plastic Surgical Nursing*, **27 (3)**, 128-133.
- Emre, S. (1989). *Antikanser ilaçların ve karsinojen maddelerin insan kromozomları üzerine etkilerinin in vitro sistemde kardeş kromatid değişimi(SCE) analiz yöntemi ile belirlenmesi*. Doktora tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağ. Bil. Enst. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Ankara.
- Eras, N. (2006). *Manganez Süperoksit Dismutaz (MnSOD) Geninin ALA-9VAL Polimorfizmiyle Meme Kanseri Riski Arasındaki İlişkinin Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Mersin Üniv. Sağ. Bil. Enst. Tıp. Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
- Ergül, E. (2006). *Meme Kanserinde Mangan-Süperoksit Dismutaz (Mn-SOD) Gen Polimorfizminin Araştırılması*. Doktora Tezi. Kocaeli Üniv. Sağ. Bil. Enst. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Kocaeli.
- Erol, M. K., Oztaş, S., Bozkurt, E., Karakelleoglu, S. (2001). Sister Chromatid Exchange Analysis and Chromosoma Aberration Studies in Interventional Cardiology Laboratory Workers one year follow up study. *Japanese Heart Journal*, **43 (2)**, 159-166.
- Evans, H. J., Gooden, J. R., Mitchell, R. R., Buckland, R. A. (1974). Location of human satellite DNAs on the Y chromosome. *Nature*, **251**, 346-347.
- Ferti-Passantonopoulou, A. D., Panani, A. D. (1987). Common Cytogenetic Findings in Primary Breast Cancer. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **27 (2)**, 289-298
- Ghidoni, A., Privitera, E., Raimondi, E., Rovini, D., Illeni, M. T., Cascinelli, N. (1983). Malignant Melanoma: Sister Chromatid Exchange Analysis in Three Families. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **9 (4)**, 347-354.

- Ghosh, R., Ghosh, P. K. (1988). Sister chromatid exchanges in the lymphocytes of control women, pregnant women, and women taking oral contraceptives: effects of cell culture temperature. *Environ. Mol. Mutagen*, **12** (2), 179-183.
- Gundy, S., Bakı, M., Bodrogi, I. (1989). Vinblastine, cisplatin and bleomycin (VPB) adjuvant therapy does not induce dose-dependent damage in human chromosomes. *Neoplasma*, **36** (4), 457-464.
- Gustashaw, K. M. (1997). Chromosome Stains. In: *The AGT Cytogenetic Laboratory Manual, Third Edition*, Editors, Barch, M. J., Knutsen, T., Spurbeck, J. L., Lipincott-Raven Publishers, New York, 260-313.
- Gülsün, M., Demirkazık, F. B., Köksal, A., Arıyürek, M. (2002). Meme mikrokalsifikasyonlarının BI-RADS kriterlerine göre değerlendirilmesi ve yorumcular arasındaki uyumun araştırılması. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, **8**, 358-363.
- Hammer, K. D., Mayer, N., Pfeiffer, E. H. (1998). Sister chromatid exchanges in rotogravure printing plant workers. *International Archives Occupational Environmental Health*, **71** (2), 138-142.
- Haydaroğlu, A., Dubova, S., Özşaran, Z., Bölükbaşı, Y., Kapkaç, M., Özdedeli, E. (2005). Ege Üniversitesinde Meme Kanseri: 3897 Olgunun Değerlendirilmesi. *Meme Sağlığı Dergisi*, **1** (1), 6-11.
- Heim, S., Mitelman, F. (1995). Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells. In: *Cancer Cytogenetics, Second Edition*, Wiley-Liss Inc., 369-388.
- Hein, D. W., Doll, M. A., Fretland, A.J., Leff, M. A., Webb, S. J., Xiao, G.H., Devanaboyina, U-S., Nangju, N. A., Feng, Y. (2000). Molecular Genetics and Epidemiology of the NAT1 and NAT2 Acetylation Polymorphisms. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **9**, 29-42.
- Husain, S. A., Balasubramanian, S., Bamezai, R. (1992). Sister Chromatid Exchange Frequency in Breast Cancer Cases. *Cancer Genet Cytogenet*, **61**, 142-146.
- Işıkdöğün, A., Zinciroğlu, S. B., Dirier, A., Ayyıldız, O. (2003). Metastatik Meme Kanseri Birinci Basamak Tedavide Antrasiklin İçeren Kombinasyon Kemoterapi Sonuçlarımız. *Dicle Tıp Dergisi*, **30** (1-4), 1-4.
- Jacopson-Kram, D., Albertini, R. J., Branda, R. F., Falta, M. T., Iype, P. T., Kolodner, K., Liou, S-H., McDiarmid, M. A., Morris, M., Nicklas, J. A., O'Neil, J. P., Poirier, M. C., Putman, D., Strickland, P. T., Williams, J. R., Xiao, S. (1993). Measurement of Chromosomal Aberrations, Sister Chromatid Exchange, hprt Mutations, and DNA Adduct in Peripheral Lymphocytes of Human Populations at Increased Risk for Cancer. *Environmental Health Perspectives Supplements*, **101** (3), 121-125.

- Kao-Shan, C-S., Fine, R. L., Whang-Peng, J., Lee, E. C., Chabner, B. A. (1987). Increased fragile sites and sister chromatid exchanges in bone marrow and peripheral blood of young smokers. *Cancer Res*, **47**, 6278-6282.
- Karaman, A., Aliağaoğlu, C. (2006). Frequency of sister chromatid exchanges in the lymphocytes of patients with atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*, **33**, 596-602.
- Kayıkçioğlu, F., Güneş, M., Baltacı, V., Koçak, M., Alpas, İ., Haberal, A. (2000). Sister-chromatid Exchange frequencies in postmenopausal hormone replacement patients. *Mutation Research*, **452**, 37-39.
- Kierszenbaum, A. L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyoloji Patolojiye Giriş* (çeviri), Editör, Demir, R. Palme Yayıncılık, 601-607.
- Kopjar, N., Milas, I., Garaj-Vrhovac, V., Gamulin, M. (2007). Cytogenetics outcomes of adjuvant chemotherapy in non-target cells of breast cancer patients. *Human&Experimental Toxicology*, **26**, 391-399.
- Koshikawa, N., Mochizuki, S., Nakano, M., Maruyama, K. (1998). Sister Chromatid Exchange Analysis of Human Cells Carrying Retroviral DNA. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **100**, 72-76.
- Köhler, A. (1999). Chromosome Stains. In: *Diagnostic Cytogenetics*, Editor, Wegner, R. D., Springer Lab. Manual, Berlin, 52-72.
- Krepinsky, A., Bryant, D. W., Davidson, L., Young, B., Heddle, J., McCalla, D. R., Douglas, G., Michalko, K. (1990). Comparison of Three Assays for Genetic Effects of Antineoplastic Drugs on Cancer Patients and Their Nurses. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **15**, 83-92.
- Lazutka, J. R., Dedonyte, V. (1995). Increased frequency of sister chromatid exchanges in lymphocytes of Chernobyl clean-up workers. *Int. J. Radiat. Biol.*, **67 (6)**, 671-676.
- Lei, Y. C., Hwang, S.J., Chang, C. C., Kuo, H. W., Luo, J. C., Chang, M. J. W., Cheng, T. J. (2002). Effects on sister chromatid Exchange frequency of polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 in smokers. *Mutation Research*, **519**, 93-101.
- Livingston, G.K., Cannon, L.A., Bishop, D.T., Johnson, P., Fineman, R.M. (1983). Sister Chromatid Exchange: Variation by Age, Sex, Smoking, and Breast Cancer Status. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **9 (3)**, 289-299.
- Major, J., Jakab, M. G., Tompa, A. (1996). Genotoxicological Investigation of Hospital Nurses Occupationally Exposed to Ethylene-Oxide: I. Chromosome Aberrations, Sister-Chromatid Exchanges, Cell Cycle Kinetics, and UV-Induced DNA Synthesis in Peripheral Blood Lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **27**, 84-92.

- Mark, H. F. L., Bland, K. I. (1996). Laboratory Study of Breast Cancer Using Conventional and Molecular Cytogenetics. *Medicine and Health*, **79** (2), 50-54.
- McDiarmid, M. A., Kolodner, K., Humphrey, F., Putman, D., Jacobson-Kram, D. (1992). Baseline and phosphoramidate mustard-induced sister-chromatid exchanges in pharmacists handling anti-cancer drugs. *Mutation Research*, **279** (3), 199-204.
- McKelvey, K. D., Evans, J. P. (2003). Cancer Genetics in Primary Care. *The Journal of Nutrition*, **133**, 3767-3772.
- Miller, K. (1991). Sister-chromatid Exchange in human B- and T-lymphocytes exposed to bleomycin, cyclophosphamide, and ethyl methanesulfonate. *Mutation Research*, **247**, 175-182.
- Mincey, B. A. (2003). Genetics and the Management of Women at High Risk for Breast Cancer. *The Oncologist*, **8**, 466-473.
- Mitrunen, K., Hirvonen, A. (2003). Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutation Research*, **544** (1), 9-41.
- Morales-Ramirez, P., Rodriguez-Reyes, R., Toribio-Escobedo, E., Olvera-Nestor, C., Garcia-Firo, B. (2007). Mechanism of in vivo sister-chromatid exchange induction by 5-azacytidine. *Mutagenesis*, **22** (3), 1-5.
- Moulder, S., Hortobagyi, G. N. (2008). Advances in the Treatment of Breast Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **83** (1), 26-36.
- Mourelatos, D., Kritsi, Z., Mioglou, E., Dozi-Vassiliades, J. (1993). Enhancement of Antineoplastic Effect and Attenuation of Sister Chromatid Exchanges by Prostaglandin E2 in Ehrlich Ascites Tumour Cells Treated with Cyclophosphamide In Vivo. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **49**, 707-710.
- Murthy, P. B., Prema, K. (1979). Sister chromatid exchanges in oral contraceptive users. *Mutation Research*, **68** (2), 149-152.
- MyCek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C. (1998). *Farmakoloji (çeviri) de*, **2. Baskı**, Editörler, Oktay, Ş., Berkman, K., Onat, F., Gören, Z. Nobel Tıp Kitabevleri, 373-399.
- Norppa, H., Bonassi, S., Hansteen, I. L., Hagmar, L., Strömberg, U., Rössner, P., Boffetta, P., Lindholm, C., Gundy, S., Lazutka, C., Cebulska-Wasilewska, A., Fabianova, E., Sram, R. J., Knudsen, L. E., Barale, R., Fucic, A. (2006). Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk. *Mutation Research*, **600**, 37-45.

- Oldenburg, R. A., Meijers-Heijboer, H., Cornelisse, C.J., Devilee, P. (2007). Genetic Susceptibility for Breast Cancer: How many more genes to be found. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **63**, 125-149.
- Özdamar, K. (2003). SPSS ile Biyoistatistik , **5. Baskı**, Kaan Kitabevi, Eskişehir.
- Palmer, R. G., Dore, C. J., Denman, A. M. (1986). Cyclophosphamide Induces More Chromosome Damage than Chlorambucil in Patients with Connective Tissue Diseases. *Quarterly Journal of Medicine*, **59 (228)**, 395-400.
- Pandis, N., Yin, J., Limon, J., Bardi, G., Idvall, I., Mandahl, N. (1993). Interstitial deletion of the short arm of chromosome 3 as a primary chromosome abnormality in carcinomas of the breast. *Genes, Chromosomes & Cancer*, **6 (3)**, 151-155.
- Paris Conference, (1971). Standardization in human cytogenetics. *Birth defekts: Original article series*, The national foundation, **8 (7)**, New York.
- Parlak, C., Gemici, C. (2004). Meme: Evre Tis, T1 ve T2 Tümörler, *Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları (çeviri)'de*, Clifford Chao, K. S., Perez, C. A., Brady, L. W. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 345-366.
- Perry, P., Wolff, S. (1974). New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids. *Nature*, **251**, 156-158.
- Pilger, A., Köhler, I., Stettner, H., Mader, R. M., Rizovski, B., Terkola, R., Diem, E., Franz-Hainzl, E., Konnaris, C., Valic, E., Rudiger, H. W. (2000). Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health*, **73**, 442-448.
- Polyak, K. (2007). Breast Cancer: origins and evolution. *The Journal of Clinic Investigation*, **117 (11)**, 3155-3163.
- Popp, W., Vahrenholz, C., Schürfeld, C., Schmieding, W., Hoster, M., Bach, I., Norpoth, K. (1992). Investigations of the frequency of DNA strand breakage and cross-linking and of sister chromatid exchange frequency in the lymphocytes of patients with multiple myeloma undergoing cytostatic therapy with melphalan and prednisone. *Carcinogenesis*, **13 (11)**, 2191-2195.
- Price, C. M., Hagger, D., Evans, M., Kanfer, E. J., Shepherd, J., Topham, C., Cassell, P. G., Haworth, C. (1992). Sister Chromatid Exchange (SCE) Frequency in Lymphocytes of Patients with Colorektal Carcinoma Treated with Razoxane. *Cancer Detection and Prevention*, **16 (4)**, 221-223.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. (2007). Cancer Chemotherapy. *In: Rang and Dale's Pharmacology, Sixth Edition*, Churchill Livingstone Elsevier Limited, China, 718-733.

- Raposa, T., Varkonyi, J. (1987). The Relationship Between Sister Chromatid Exchange Induction and Leukemogenicity of Different Cytostatics. *Cancer Detection and Prevention*, **10**, 141-151.
- Rebbeck, T. R. (1999). Inherit Genetic Predisposition in Breast Cancer. *Cancer Supplement*, **86**, 2493-2501.
- Roy, S. K., Trivedi, A. H., Bakshi, S. R., Patel, R. K., Shukla, P. H., Patel, S. J., Bhatavdekar, J. M., Patel, D. D., Shah, P. M. (2000). Spontaneous Chromosomal Instability in Breast Cancer Families. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **118**, 52-56.
- Sardaş, S., Ada, M., Karakaya, A. E., Aydın, N. (1994). Sister-chromatid exchanges in epileptic patients on anticonvulsant therapy. *Mutation Research*, **313**, 21-24.
- Schvartzman, J. B., Cortes, F., Gonzalez-Fernandez, A., Gutierrez, C., Lopez-Saez, J. F. (1979). On the Nature of Sister-Chromatid Exchanges in 5-Bromodeoxyuridine-Substituted Chromosomes. *Genetics*, **92**, 1251-1264.
- Shaffer, L. G., Tommerup, N. (2005). *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)*, S. Karger Publishers, Basel.
- Shinkai, T., Saijo, N., Eguchi, K., Sasaki, Y., Tamura, T., Fujiwara, Y., Kojima, A., Nakagawa, K., Minato, K., Nakajima, T., Suemasu, K. (1989). Serial Measurement of Sister Chromatid Exchanges in the Peripheral Lymphocytes of Patients with Lung Cancer Receiving Chemotherapy in Relation to Bone Marrow Toxicity. *Japanese Journal of Cancer Research*, **80**, 783-786.
- Silva, L. M., Takahashi, C. S., Carrara, H. H. A. (2002). Study of Chromosome Damage in Patients with Breast Cancer Treated by Two Antineoplastic Treatments. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, **22**, 257-269.
- Taylor, J. H., Woods, P. S., Hughes, W. L. (1957). The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies using tritium-labelled thymidine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.*, **43**, 122-128.
- Tezel, A., Atabey, N., Emre, S., Sakizli, M. (1994). SCE frequency of herpes simplex virus type I infected cells. *Mutation Research*, **306 (1)**, 81-83.
- Tominaga, K., Shinkai, T., Saijo, N., Eguchi, K., Sasaki, Y., Sakurai, M., Suga, J., Nakajima, T., Ochi, H., Suemasu, K. (1986). Cytogenetic Effects of Multiagent Chemotherapy on the Peripheral Lymphocytes of Patients with Small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Cancer Research*, **77 (12)**, 1241-1248.
- Trent, J., Yang, J-M., Emerson, J., Dalton, W., McGee, D., Massey, K. (1993). Clonal Chromosome Abnormalities in Human Breast Carcinomas: II. Thirty-four Cases with Metastatic Disease. *Genes, Chromosomes & Cancer*, **7 (4)**, 194-203.

- Trenz, K., Lugowski, S., Jahrsdörfer, U., Jainta, S., Vogel, W., Speit, G. (2003). Enhanced sensitivity of peripheral blood lymphocytes from women carrying a BRCA1 mutation towards the mutagenic effects of various cytostatics. *Mutation Research*, **542** (2-3), 279-288.
- Tucker, J. D., Wyrobek, A. J., Ashworth, L. K., Christensen, M. L., Burton, G. V., Carrano, A. V., Everson, R. B. Induction, Accumulation, and Persistence of Sister Chromatid Exchange in Women with Breast Cancer Receiving Cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy. *Cancer Research*, **50**, 4951-4956.
- Türker, A., Kayaalp, S. O. (2002). Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, **Onuncu Baskı**, Editör, Kayaalp, S.O. Hacettepe-Taş, 380-415.
- Ucur, A., Palanduz, S., Cefle, K., Ozturk, S., Tutkan, G., Vatansever, S., Erden, S., Karan, M. A., Erten, N., Guler, K., Tascioglu, C. (2003). Sister chromatid exchange and mitotic index in patients with cirrhosis related to hepatitis B and C viruses and in chronic carriers. *Hepatogastroenterology*, **50** (54). 2137-2140.
- Ventura, A. C., Merajver, S. D. (2008). Genetic Determinants of Aggressive Breast Cancer. *Annual Review of Medicine*, **59**, 199-212.
- Winer, E. P., Morrow, M., Osborne, C. K., Harris, J. R. (2001). Malignant Tumors of the Breast. In: *Cancer Principles & Practice of Oncology*, **Sixth Edition**, Editors, Freeman, S., Rhyner, S. Lippincott Williams & Wilkins A Wolters Kluwer Company, 1651-1716.
- Wilson, D. M., Thompson, L. H. (2007). Molecular Mechanisms of Sister-Chromatid Exchange. *Mutation Research*, **616**, 11-23.
- Wiwakit, V., Suwansakri, J., Soogarun, S. (2006). White blood cell sister chromatid exchange among a sample of Thai subjects exposed to toluene, an observation. *International Journal of Experimental Pathology*, **87**, 501-503.
- Zakharov, A. F., Egolina, N. A. (1972). Differential spiralisation along mammalian mitotic chromosomes. 1- BudR- revealed differentiation in Chinese hamster chromosomes. *Chromosoma*, **38**, 341-365.
- <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/HealthProfessional/page2>

VIII. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı Akın TEKCAN
Doğum Yeri Amasya
Doğum Tarihi 24.11.1981
Medeni Durumu Bekar
Yabancı Dili İngilizce
E-Mail akintekcan@hotmail.com
Eğitim Durumu 1987 - 1992 Amasya Yeşilirmak İlkokulu
1992 - 1995 Amasya Atatürk Lisesi
1995 - 1999 Göynücek 70.Yıl Sağlık Meslek Lisesi, Amasya
1999 - 2003 Kafkas Üniversitesi Kars Sağlık Yüksekokulu
Sağlık Memurluğu Bölümü, Kars
Görev Yeri Samsun Sağlık Müdürlüğü, 112 Acil Hizmetler Şube Müdürlüğü
Yüksek Lisans 2003 – 2008 Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tez Konusu: Meme Kanseri Hastalarda Tedavi Öncesi, Tedavi Süreci
ve Remisyon Döneminde Kardeş Kromatid Değişimlerinin Araştırılması