



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA T1MP 2 GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

U.Göksen ARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

İKİNCİ DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

DÜZCE-2012



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERLİ HASTALARDA T1MP 2 GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

U.Göksen ARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

İKİNCİ DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

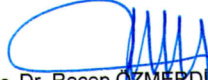
DÜZCE-2012

## KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan  
“Meme Kanseri Hastalarda TIMP2 Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi”  
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 05/07/2012

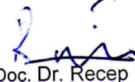
## TEZ SINAV JÜRİSİ



Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ  
Düzce Üniversitesi  
Başkan



Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI  
Düzce Üniversitesi  
Üye



Yrd. Doç. Dr. Recep ERÖZ  
Düzce Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 12 / 07 / 2012 tarih ve 37 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Yrd. Doç. Dr. Talat BAHÇEBAŞI  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

## **BEYAN**

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

05.07.2012

U. Gökse ARSLAN

## TEŞEKKÜR

Eđitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını eksik etmeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ'ye, tezimin oluşmasındaki çok önemli katkılarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI'ya,

Bilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Recep ERÖZ'e,

Çalışmalarımızda bize destek veren, çalışma materyalinin sağlanmasında yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Yard. Doç. Dr. Havva ERDEM ve Yard. Doç. Dr. Murat OKTAY'a, Düzce Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Handan ANKARALI'ya,

Ayrıca bu araştırma Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğünce (DÜBAP) 2012.04.HD.041 nolu proje olarak desteklenmiştir. DÜBAP ile ilgili konularda gösterdikleri ilgi ve hassasiyetlerinden dolayı başta şube müdürü Mehmet Aygan ve şef Zekiye Özdaş olmak üzere Beytullah Çıtır, Abdurrahman Gümüşer, Hatice Aygan, Saadet Andaç'a

Her zaman yanımda olan sevgili eşime, canım oğullarım Ahmet ve Ali'ye, ömür boyu benden desteğini esirgemeyen, beni yetiştiren anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
BEYAN .....	İ
TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER .....	İİİ
SİMGE VE KISALTMALAR.....	İV
ŞEKİL, TABLO, GRAFİK VE RESİM LİSTESİ.....	V
<b>ÖZET .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>3</b>
<b>2.GENELBİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.Kanser Genetiği.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2.MemeKanseri.....</b>	<b>7</b>
2.2.1. Meme kanseri epidemiyolojisi.....	9
2.2.2. Meme anatomi ve fizyolojisi.....	12
2.2.3. Meme kanserinin sınıflandırılması.....	14
2.2.4. Meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri.....	18
2.2.5. Meme kanserinde prognoz.....	23
<b>2.3.Ekstra Sellüler Matriks (ESM).....</b>	<b>25</b>
<b>2.4. Matriks Metalloproteinazlar (MMP).....</b>	<b>25</b>
2.4.1. MMP' lerin yapısı.....	27
2.4.2. MMP' lerin sınıflandırılması.....	28
<b>2.5. Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP).....</b>	<b>30</b>
<b>2.6. Polimorfizmler.....</b>	<b>31</b>
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1. Gereçler.....</b>	<b>34</b>
3.1.1. Biyolojik materyal.....	34
3.1.2. Cihazlar ve teknik malzemeler.....	34
3.1.3. kullanılan kimyasallar.....	35
3.1.4. Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanışı.....	35
3.1.4.1. 10X TBE çözeltisinin hazırlanması.....	35

3.1.4.2. 1X TBE (Tris-Boriks asit etilendiamintetraasetat) çözeltisinin hazırlanması..	36
3.1.4.3. Stok etidyum bromür çözeltisi hazırlanışı.....	36
3.1.4.4. % 2 'lik agaroz jel hazırlanışı.....	36
3.1.4.5. %4 lük agaroz jel hazırlanışı.....	36
<b>3.2. Yöntemler</b> .....	<b>37</b>
3.2.1. DNA izolasyonu.....	37
3.2.2. DNA saflığı ve derişiminin ölçümü.....	38
3.2.3. TIMP 2 gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi.....	38
3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'da Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PZR'in Hazırlanışı.....	39
3.2.5. PZR Koşulları.....	40
3.2.6. PZR ürünlerinin %2'lik jele yüklenmesi.....	41
3.2.7. PZR ürünlerinin kontrolü.....	41
3.2.8. TIMP 2 gen polimorfizmlerinde enzim kesimi .....	42
3.2.8.1. TIMP 2 -418 G/C gen polimorfizminin tespitinde kullanılan enzim ve kimyasal maddeler.....	42
3.2.8.2. TIMP 2 -303 C/T gen polimorfizminin tespitinde kullanılan enzim ve kimyasal maddeler .....	42
3.2.9. TIMP 2 gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi ve kontrolü.....	43
3.2.9.1. TIMP 2 418 G/C gen polimorfizminin değerlendirilmesi.....	43
3.2.9.2. TIMP 2 -303 C/T gen polimorfizminin değerlendirilmesi.....	44
<b>3.3. İstatistiksel Analizler</b> .....	<b>44</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>45</b>
<b>4.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Bireylerinin Genel Bilgileri</b> .....	<b>45</b>
<b>4.2. TIMP 2 Gen Polimorfizmlerinin PZR ve Enzim Kesimi Sonuçları</b> .....	<b>46</b>
<b>4.3. TIMP2 (-418) G/C Gen Polimorfizmlerinin PZR ve Enzim Kesimi Sonuçları</b> .....	<b>48</b>

<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	50
<b>6.KAYNAKLAR</b> .....	52
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	



## SİMGE VE KISALTMALAR

PZR: Polimeraz Zincir reaksiyonu

PCR-RFLP: Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Fragmenti Uzunluk Polimorfizmi

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

EGFR/HER: Epidermal büyüme faktörü

BRCA: Meme kanseri geni

DKIS: İn situ duktal karsinoma

LKIS: İn situ lobüler karsinoma

PR: Progesteron reseptörü

ÖR: Östrojen reseptörü

MMP : Matriks Metalloproteinaz

TIMP : Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörü

ESM : Ekstra selüler matriks

Bç: Baz çifti

OR: Risk katsayısı

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 2. 1. Dünyada en sık görülen ölümcül hastalıkların % ölüm sıralaması.....	5
Tablo 2. 2. Meme kanserinin histolojik sınıflaması (WHO sınıflaması.....	15
Tablo 2. 3. Matriks metaloproteinazlar.....	28
Tablo 3. 1. TIMP 2 gen polimorfizmlerinin tespiti için kullanılan primerler .....	38
Tablo 3.2. TIMP2 (-418)G/C polimorfizmi için PZR koşulları.....	40
Tablo 3. 3. TIMP2 (303) G/A gen polimorfizmleri için PZR koşulları.....	41
Tablo 3. 4. TIMP2 (-418) G/Cgen polimorfizminde kullanılan enzim ve kimyasal maddeler.....	42
Tablo 3. 5. TIMP2 (303)G/A gen polimorfizminin tespitinde kullanılan enzim ve 5kimyasal maddeler.....	42
Tablo 4. 1. TIMP2 polimorfizmlerinde değerlendirilen bireylerin histopatolojik ve demografik özellikleri.....	46
Tablo 4. 2. TIMP2 polimorfizmlerinde değerlendirilen bireylerin yaş özellikleri...46	
Tablo 4. 3. TIMP2 (303) G/A polimorfizmini açısından değerlendirilen bireylerin genotip dağılımları.....	48
Tablo 4. 4. TIMP2 (-418) G/C polimorfizmini açısından değerlendirilen bireylerin genotip dağılımları.....	49

## ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 2. 1. Meme glandı, sagital kesit.....	13
Şekil 2. 2. Karsinogenezde MMP'lerin etkili olduğu düşünülen basamaklar.....	27
Şekil 2. 3. Matriks metalloproteinaz domain yapısı.....	27
Şekil 2. 4. TIMP II geninin 17. Kromozom üzerindeki yeri.....	31
Şekil 3. 1. TIMP2 (-418) G/C gen polimorfizminin şematik jel görüntüsü.....	43
Şekil 3.2. TIMP2 (303) G/A gen polimorfizminin şematik jel görüntüsü.....	44
Resim 4. 1. TIMP2 (303) G/A polimorfizmi PZR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....	47
Resim 4. 2. TIMP2 (303) G/A polimorfizmi kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....	47
Resim 4. 3. TIMP2 (-418) G/C polimorfizmi PZR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....	48
Resim 4. 4. TIMP2 (-418) G/C polimorfizmi kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü.....	49

## ÖZET

### MEME KANSERLİ HASTALARDA TIMP 2 GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

U.Göksen ARSLAN

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Doç. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

İkinci Danışman Yrd. Doç. Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

Temmuz 2012, 57 sayfa

Dünyada meme kanseri, kadınlarda görülen kanser türleri arasında ilk sırada, kanser nedeniyle oluşan ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Türkiye'de mevcut verilere göre, doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100.000 oranında bir sıklığın olduğu tahmin edilmektedir. Proteolitik enzimler olan MMP'ler temel olarak hücre membranındaki ve hücreler arası matrikste bulunan kolajen, elastin, jelatin ve proteoglikan gibi proteinlerin yıkımında görev alırlar. Hücre büyümesinde, farklılaşmasında, göçünde, apoptozis gibi biyolojik süreçlerde rol almasının yanı sıra son yıllarda yapılan araştırmalarda tümör oluşumu ve metastaz gibi süreçlerinde de görev aldığı bulunmuştur. MMP'ler, hücre dışı matriks bileşenlerini parçalayarak, tümör invazyonunu kolaylaştırdığı böylece metastaz riskini arttırabilmektedir. TIMP'ler ise MMP enzimlerinin özgül ve doğal inhibitörleri olan proteinlerdir. Öncelikli görevleri MMP'leri baskılamak ve aktivasyonlarını düzenlemektir. MMP ve TIMP'ler arasındaki bu dengenin bozulması patolojik süreçlerin ortaya çıkmasına sebep olabilir.

En çok araştırılan TIMP2 proteini, ilk kez melanom hücrelerinden izole edilmiştir. 21 kDa ağırlıkta non-glikolize bir proteindir. TIMP2 geni; 17q25.3 kromozomu üzerinde yer alır ve 5 ekzon içerir ve 83 kb uzunluğundadır.

Bu çalışmada TIMP2 (-418) G/C ile TIMP2 (303) G/A polimorfizmlerinin Türk toplumundaki meme kanseri hastalarında etkin rol oynayıp oynamadığı RFLP yöntemiyle incelendi.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda meme kanseri hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat TIMP2 (303) GA genotipi, meme kanserine yakalanma riskini 1,486 kat ( $p=0.519$ ), TIMP2 (-418) CC genotipinin meme kanserine yakalanma riskini 3,719 kat arttırdığı bulunmuştur ( $p=0,519$ ).

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, polimorfizm, TIMP2.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF TIMP 2 GENE POLYMORPHISMS IN BREASTCANCER PATIENTS

U.Göksen ARSLAN

Master of Science Thesis, Department of Medical Biology and Genetic

Supervisor Assoc. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ

Supervisor Assis. (Second) Dr. Kürşat Oğuz YAYKAŞLI

July 2012, 71 pages

The breast cancers were placed in first rank among other cancer types in women, and second rank after lung cancer in terms of death in the World. It is estimated that this cancer has 20/100.000 frequency in east region and 40-50/100.000 frequency west region according to present data in Turkey. MMPs, proteolytic enzymes involve in the breakdown of proteins located in the cell membrane and intercellular matrix such as collagen, elastin, proteoglycans, and gelatin. In addition to cell growth, differentiation, migration, and apoptosis, MMPs involve in tumor formation and metastasis according to researches in recent years. MMPs facilitate tumor invasion by breaking down the components of the extracellular matrix, then increase the risk of metastasis. The TIMPs are proteins which are specific and natural inhibitor for MMPs. Its primary tasks regulate the activation of MMPs by suppress. The destruction of the balance between MMPs and TIMPs, may lead the emergence of pathological processes.

TIMP2, most widely researched was firstly isolated from melanoma cells. It is 21 kDa and non-glycosylated protein. TIMP-2 located on q25.3 region of chromosome 17 and has 5 exon and 83 kb long.

In this study, the effect of TIMP2 (-418) G/C and TIMP2 (303) G/A polymorphisms in breast cancer patients in Turkish population were analyzed by RFLP.

In conclusion, the statistically significant difference was found between the control group and patients with breast cancer. However it is found that TIMP2(303)G genotype increases the risk of developing breast cancer at 1.486 fold ( $p=0.519$ ), TIMP2(-418) CC genotype increases the risk of developing breast cancer at 3.719-fold ( $p=0.519$ ).

**Key Words:** Breast cancer, polymorphism, TIMP2.

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser somatik mutasyon teorisine göre kanser, birden fazla genetik ve epigenetik faktörün etkisiyle çok aşamalı olarak ve kalıtsal ya da sonradan kazanılmış mutasyonların somatik hücrelerde birikmesiyle ortaya çıkan bir somatik genetik hastalıktır<sup>1</sup>.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve akciğer kanserinden, sonra, kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir<sup>2</sup>. Dünya genelinde, her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka bildirilmekte, her yıl 400.000 kadın hastalıktan kaybedilmektedir<sup>3</sup>. Dünyada meme kanserine bağlı mortalite, ülkeden ülkeye de değişmekte olup, İngiltere ve Galler'de en yüksek, Japonya ve Tayland'da ise en düşük seviyededir<sup>4</sup>.

Meme kanseri, multifaktöriyel hastalıklar denilen, oluşumunda genetik olmayan ve genetik faktörlerin rol alabildiği hastalıklardan biridir<sup>5</sup>. Memenin duktus veya lobüllerini örten epitelyal hücrelerin malign proliferasyonu sonucu ortaya çıkar<sup>3</sup>. Meme kanserine genetik yatkınlığın belirlenebilmesi ve oluşma riskinin hesaplanması için en önemli veri aile hikayesidir. Ailede meme kanserli bireylerin sayısı, bu kanserlerin hangi yaşlarda ortaya çıktığı, bu aile bireylerinde her iki memede de kanser görülüp görülmediği, bu bireylerde yumurtalık kanseri de görülüp görülmediği genetik yatkınlık riskini belirlemede önemlidir<sup>5</sup>. Meme kanseri gelişimi için, aile öyküsü dışında; yaş reproduktif hayat, emzirme, diyet, hormon kullanımı, radyasyon gibi risk faktörleri tanımlanmıştır<sup>6</sup>.

Dokular sadece hücrelerden meydana gelmez. Hücreler ve hücre dışı matriksden meydana gelir. ESM polisakkaritlerden ve proteinlerden oluşan karmaşık bir ağ yapısındadır. ESM'ler lokal hücrelerden sekrete edilen ekstrasellüler proteolitik enzimlerle parçalanır. Bu enzimler; matriks metalloproteazlardır<sup>7</sup>.

MMP'ler; yıkımdan sorumlu birçok ekstrasellüler matriks proteini ile organogenez, büyüme ve doku dönüşümü sırasında uyum içinde çalışır. MMP'lerin yetişkin dokudan salınımı ve aktivasyonu kısıtlıdır, ancak istenmeyen doku yıkımına neden olan inflamatuvar hastalıklar, tümör gelişimi ve metastaz gibi çeşitli doku patolojilerinde kayda değer bir yükselme gözlenir. Matriks metalloproteinazları; matriksin ve

ekstraselüler matriksin hidrolize komponentleri olarak da gösterilirler. MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki denge hem büyüme ve gelişim gibi fiziksel süreçlerde hem de kanser gibi patolojik durumlarda değişkenlik gösterir <sup>8</sup>.

TIMP'ler, dokularda MMP enzimlerinin özgül ve doğal inhibitörleri olan proteinlerdir; MMP'lere sıkıca bağlanır ve kompleks oluştururlar. TIMP'ler, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4 olarak ayrılmaktadır. Hücre dışı matriks depolanması ve yıkımı arasındaki dengenin sürdürülmesinde anahtar rol oynarlar. TIMP-1'in; MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 üzerine baskılayıcı etkisi, TIMP-2'nin ise MMP-2 üzerine baskılayıcı etkisi diğerlerine göre daha belirgindir. TIMP-2, MMP-2 ile spesifik bir kompleks oluşturarak bu molekülün proteaz aktivitesini inhibe etmektedir. Böylece insanlarda tümör hücrelerinin büyümesini ve invazyonunu engellediği düşünülmektedir. TIMP-2 ve MMP-2 fibroblast gibi bazı hücrelerde pro-MMP-2 ile birlikte sekrete edilir. Ancak alveolar makrofajlarda olduğu gibi tek başına da sekrete edilebilirler<sup>9</sup>.

TIMP-2, ilk kez melanom hücrelerinden izole edilmiştir. 21 kDa ağırlıktanon-glikolize bir proteindir <sup>2</sup>. TIMP-2 geni; 17q25.3 kromozomu üzerinde yer alır ve 5 ekzon içerir ve 83 kb uzunluğundadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda TIMP 2 genlerindeki bazı polimorfizmlerin birçok kanser türünde etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada MMP'lerin inhibitörü olan ve hücre arası matriks yıkımı ve depolanmasının sürdürülmesinde etkili olanTIMP-2 genine ait (TIMP 2 -418 G/C ve 303 G/A3.EK) iki polimorfizmin meme kanserinde etkin rol oynayıp oynamadığı, bireylerin meme kanserine yatkınlıkları ve meme kanseri oluşumunda risk faktörü olup olmadığı değerlendirilicaktır. TIMP 2 genlerinde ilgili polimorfizmler ile meme kanseri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunması bu polimorfizmlerin meme kanserine yakalanmada risk faktörü olduğunun belirlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu araştırma sonucunda ilgili polimorfizmler ile meme kanseri arasında bir ilişkinin varlığı risk grubundaki hastaların önceden belirlenebilmesi ve erken tanıya gidebilmesi için tanı kriteri olabilecektir.

## 2.GENEL BİLGİ

### 2.1. Kanser

Somatik mutasyon teorisine göre kanser, birden fazla genetik ve epigenetik faktörün etkisiyle çok aşamalı olarak ve kalıtsal ya da sonradan kazanılmış mutasyonların somatik hücrelerde birikmesiyle ortaya çıkan bir somatik genetik hastalıktır<sup>1</sup>. Erken tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, kanser halen önemli bir sağlık sorunudur. Uluslararası Kanser Araştırmaları Derneği (International Agency for Research on Cancer) 2002 yılında tüm dünyada ki kanser insidansı, mortalitesi ve prevalansını incelediğinde 10,9 milyon yeni kanser olgusu, 6,7 milyon ölüm ve 24,6 milyon yaşamakta olan kanser olgusu beklendiğini bildirmişlerdir. En sık tanı konan kanserler akciğer (1,35 milyon), meme (1,15 milyon) ve kolorektal kanserler (1 milyon) olup, kanser ölümlerinin en sık nedeni ise akciğer kanseri (1,18 milyon ölüm), mide kanseri (700.000 ölüm), karaciğer kanseridir (598.000 ölüm). 40 Avrupa ülkesinde ki kanser insidansı ve mortalitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, kadınlarda ki meme kanseri insidansının akciğer ve kolorektal kanserden sonra %12,8'lik bir oranla üçüncü sırada olduğunu göstermişlerdir<sup>4</sup>.

**Tablo 2. 1.** Dünyada en sık görülen ölümcül hastalıkların % ölüm sıralaması<sup>10</sup>

Ölüm Nedeni	%
Koroner Kalp Hastalıkları	25,9
Kanser	20,6
Serebravasküler Hastalıklar	13,7
Pnömoni	8,0
Kronik bronşit	4,1
Kazalar	3,8

Kanser hücrelerinin en önemli özelliği kontrolsüz hücre çoğalmasıdır. Bunun dışında kanser hücresinin başka biyolojik karakteristikleride vardır. Bunlar arasında hücre kültürlerindeki kontakt inhibisyonundan kaçabilme, bölünebilmeki için dış uyarılara gereksinim göstermeme, çoğalmayı baskılayıcı sinyallere duyarsızlık, apoptozisten kaçabilme, anjiyogenezi uyarması ve metastaz yapabilme sayılabilir. Başlangıçta “normal” olan bir hücrenin içinden çıktığı organizmanın ölümüne yol açabilecek bu olumsuz özellikleri sonradan nasıl edindiği, bir başka deyişle “onkogenezi” ya da “karsinogenezi” olarak adlandırılan bu süreçte hangi mekanizmaların rol oynadığı ancak



yakın zamanlarda ve kısmen anlaşılabilmiştir. Buna göre onkogeneze, genetik değişiklikler; yani mutasyonlar üzerinden gelişen bir süreçtir<sup>11</sup>.

Kanser hücreleri, bir taraftan kendi hücre iskeletlerinde sentezledikleri kontraktıl proteinleri ve hücre membranlarında oluşturduğu ayaksı çıkıntılar ile hareketlilik kazanırken; öte taraftan hücreler arası matriks proteinlerine yapışmayı sağlamak amacıyla bazı yapışma (adezyon) molekülleri de sentezler. Bu moleküllerin arasında ilerleyebilmek ve yuvarlanabilmek için, hücrenin bir bölümüyle matriks proteinine bağlanırken bir bölümüyle de daha önce bağlandığı noktayı koparmak için matriks metalloproteinazları sentezler ve salgılar<sup>12</sup>.

DNA onarımında ki hatalar da genetik kararsızlığa neden olurlar. Kanserlerin çoğunluğu tamir edilmemiş DNA hasarından kaynaklanır, onarım sistemindeki bozukluklar da bu işlemlerde yer alan enzimlerdeki mutasyonlar gibi kanserin kalıtsal türleriyle ilişkilidir. Örneğin, kalıtsal non-polipozal kolorektal kanser, hatalı eşleşmenin onarımındaki bozukluktan, kolorektal kanser ise baz çıkarma onarımındaki bir bozukluktan kaynaklanır. NER mekanizmasındaki bozukluklar, güneşe duyarlılığa ve UV kaynaklı cilt kanseri riskinde artışa neden olur. Meme kanseri, iyonize radyasyona maruz kalma ile ilişkilidir. Malign prostat kanserli hücrelerde, DNA onarım genlerinin ekspresyonuyla fonksiyonu arasındaki farklılığın varlığı, prostat tümörü gelişiminde, hatalı DNA onarımının rolü olduğunu düşündürmektedir. DNA metilasyonu, prostat kanseri başlangıcında genetik bir faktör olarak kritik rol oynar<sup>13</sup>.

Onkogeneze süreci içinde bazen bir DNA segmenti çoğalmakta ve o segment içinde yer alan bir proto-onkogenin bazen yüzlerce yeni kopyası genoma eklenmektedir. MYC, siklin D1, EGFR ve RAS gibi proto-onkogenleri küçük hücreli akciğer kanseri, meme, özofagus, serviks, ve over kanserinde amplifiye olmaktadır<sup>11</sup>.

Onkogeneze sırasında DNA'da yalnızca nükleotit diziliminde değişiklikler olmadığı (nokta mutasyonu, delesyon ve insersiyonlar gibi) DNA düzeyinde bazı kimyasal modifikasyonların da gen ekspresyonunu etkilediği anlaşılmıştır. Özellikle DNA metilasyonu ve kromatinin yapısında bulunan histon proteinlerinin modifikasyonu malin transformasyonda önemli rol oynamaktadır. Sonra ki yıllarda hipometilasyonuna normal gen aktivasyonuna ve genomik instabiliteye yol açtığı gösterilmiştir. Diğer

yadan RB1, MLH1, VHL ve BRCA1 gibi tümör süpresör gen promotörlerinin hatalı (aberran) olarak metile olması da kanserlerde sık görülmektedir. Kolon ve meme kanserlerinde yapılan bir çalışmada çeşitli tümör süpresör genlerinin promotör bölgelerinin hipermetile olduğu bulunmuştur<sup>11</sup>.

## 2.2. Meme Kanseri

Meme kanseri yaygın olmasına karşın, genellikle yavaş bir gelişme hızı gösteren ve tanısı erken yapıldığında oldukça başarılı tedavi sonuçları elde edilebilen ve ölüm oranı azaltılabilen bir kanser türüdür<sup>14</sup>. Meme kanserinin nedeni tüm boyutlarıyla bilinmemektedir ancak; Genetik, çevresel, hormonal ve psikolojik etkenlerin meme kanseri oluşumunda rol oynadığı kabul edilmektedir<sup>15</sup>. Bununla beraber meme kanserli kadınların %70-80'i bu risk faktörlerine sahip değildir. Meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesinin dünya üzerinde ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkede yaşayan etnik gruplar arasında farklılık göstermesi ve meme kanserine sahip kişilerin ailelerinde de bu kanserin görülmesi meme kanseri oluşumunda genetik etkenlerin önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir<sup>15,16</sup>.

Meme kanseri, memenin duktus veya lobüllerini örten epitelyal hücrelerinin malign proliferasyonuna ve ölüme yol açar<sup>3,17,18,19</sup>. Meme kanserlerinin histopatolojisi incelendiğinde; %90'ının duktus epitelinde, % 10'unun lobül epitelinde köken aldığı görülür<sup>16</sup>. Öncelikle bölgesel lenf bezlerine yayılmakta ve sıklıkla koltukaltı lenf bezlerini tutmaktadır. Bölgesel lenf bezlerini aşan kanser hücreleri kan dolaşımına katılarak sırasıyla akciğer, plevra (akciğer zarı),kemik (kaburga, bel omurları, kafatası, kol kemikleri), karaciğer, periton (karın zarı), böbrek üstü bezleri, beyin ve yumurtalıklara yayılma gösterebilmektedir<sup>20</sup>.

Sporadik meme kanserleri arasında gen ekspresyon farklılıklarını belirleyen ilk kapsamlı ve çığır açan girişim 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilerek meme tümörleri 4 anagruba ayrıldı:

1. Luminal hücre benzeri,
2. Bazal hücre benzeri,
3. Normal epitel benzeri ve
4. HER2+ grup

Sonraki çalışmalarda luminal hücre benzeri grup içinde luminal A ve B olmak üzere 2 alt grup daha tanımlandı, meme kanserinin bu alt moleküler gruplarının ekspresyon farklılıkları doğrulandı<sup>21,22</sup>.

Meme kanserine etki eden genetik faktörlerin başında Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör geni (EGFR/HER) mutasyonları gelir<sup>15</sup>. Meme kanserinde en çok incelenen ve meme kanseri patogenezinde hormon reseptörleri ile birlikte en etkin olan EGFR (HER) ailesi olarak bilinen reseptörlerdir. EGFR ailesi 4 adet reseptörden oluşur. Bu ailedeki reseptörler EGFR (HER1), HER2, HER3 ve HER4'tür<sup>22,23</sup>. HER2 pozitif meme kanseri tüm meme kanserli hastaların yaklaşık %20-25'ini oluşturur<sup>22</sup>. HER-2/Neu, diğer adı ile cerbB-2 veya p185 olarak isimlendirilen bu onkogen 17. kromozomda q12 ye yerleşmiştir ve protein ürünü hücre bölünmesi ve farklılaşmasında etkilidir. Bu onkogen, gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyon nedeniyle kanser patogenezinde katkı<sup>22,24,25</sup>.

13. kromozomda bulunan ressesif Retinoblastoma geni bir tümör supressör genidir ve bu kromozomda heterojenitenin kaybı premenopozal meme kanserine neden olmaktadır. Kolon kanserinde olduğu gibi 17.kromozomdaki P53 supressör geni de meme kanseri gelişmesinde önemli bir gen olup, bu genin kaybı ile meme kanseri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>. Yapılan pek çok çalışmada meme kanserlerinde p53 mutasyon sıklığının %15-71 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Sporadik meme kanserlerinin oluşumunda p53 gen değişikliklerinin sıklığı ise %46 dolayındadır<sup>26</sup>.

Genel populasyon riski %10-12 olan meme kanserinde cinsiyet, yaş, menarş ve menopoz yaşı, nulliparite, meme biyopsisinde atipik hiperplazi, obesite, hormon replasmanı, oral kontraseptif kullanımı olarak bilinen genel risk faktörleri yanı sıra yüksek penetranslı ve düşük penetranslı genler, modifiye edici genler ile epigenetik etkenlerin de önem taşıdığı bilinmektedir<sup>27</sup>. Meme kanseri olgularının %5-10'unun ailesel olduğu bilinmektedir. Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili çeşitli genler tanımlanmıştır. Bu genler içinde en önemlileri HBOC sendromundan sorumlu olan bu grubun major genleri BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarıdır. Ayrıca pek çok genin polimorfizmi ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyle ilgili olarak çalışmalar yapılmıştır.<sup>15,27</sup>. Diğer önemli genler; Li Fraumeni sendromundan sorumlu *TP53* ve Cowden sendromundan sorumlu *PTEN* genleridir. Meme kanserinden korunmada

olduğu kadar kanser taraması ve tedavisinde genetik bilgilerin kullanımında yerini almıştır<sup>27</sup>.

Kalıtsal bazı sendromlar varlığında da meme kanseri görülme sıklığı artar. Bu sendromlardan bazıları şunlardır: Herediter meme-over kanseri sendromu, bölgeye spesifik herediter meme kanseri, Li-Fraumeri sendromu, Cowden Sendromu, Muir Sendromu<sup>16</sup>.

### **2.2.1.Meme kanseri epidemiyolojisi**

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve akciğer kanserinden sonra, kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir<sup>3,28,29</sup>. Ayrıca kadınlarda görülen tüm kanserlerin %30' unu oluşturmaktadır<sup>18,20</sup>. Dünya genelinde, her yıl yaklaşık 1 milyon yeni vaka bildirilmekte, her yıl 400.000 kadın hastalıktan kaybedilmektedir<sup>3</sup>. Genel olarak gelişmiş ülkelerde daha yüksek insidansa sahiptir. 2007 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 180.000 kadın meme kanseri tanısı almış<sup>3,15</sup> ve yaklaşık 40.000 kadın hastalıktan kaybedilmiştir. Yaşam boyu her dokuz kadından birisi, invaziv meme kanseri gelişme riskine sahiptir<sup>3</sup>. Diğer taraftan meme kanseri sadece kadınlara özel bir hastalık değildir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'i erkeklerde görülmektedir.<sup>4, 30,31</sup>

Meme kanseri sıklığı dünya üzerinde ülkeden ülkeye de farklılık göstermektedir. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır. Hawaii, Kaliforniya, Kanada yılda yüzbinde 80-90 görülme sıklığı ile ilk sıralarda yer alırken, aynı değer Japonya'da sadece yüzbinde 12-15 arasındadır. Bindokuzyüzyetmişten bu yana Japonya, Singapur ve Çin'de ekonomideki batı tarzı gelişim ve doğurganlığın batıya benzemesi nedeniyle meme kanser görülme oranındaki fark giderek azalmaktadır. Avrupa ülkelerinde ise görülme sıklığı kuzey ülkelerinden güneye ve batı ülkelerinde doğuya doğru gittikçe azalmaktadır. Görülme sıklığındaki en büyük artış Kanada, ABD, İspanya ve İsveç'te ortaya çıkmıştır<sup>4,18</sup>.

Meme kanseri sıklığı ciddi bir coğrafi farklılıkta göstermektedir. Gelişmiş olan ülkeler en sık, Asya ve Afrika'daki az gelişmiş ülkeler en az meme kanseri görülen ülkelerdir. Yaşa göre standardize edildiğinde, Kuzey Amerika'daki oran 99.4/100.000 iken, Orta Afrika'da bu oran 16.5/100.000 kadardır. Bununla birlikte orta ve alt gelir düzeyindeki ülkelerde meme kanseri sıklığında belirgin artışlar görülmektedir. Dünya'daki meme

kanseri sıklığı, 1990 yılından itibaren her yıl %0,5'lik artış göstermektedir. Çin'deki yıllık artış oranı ise, %3-4 civarındadır. Hindistanda 15 yıl önce serviks kanseri en sık kanser iken, bugün meme kanseri en sık görülen kadın kanseri olmuştur<sup>32</sup>.

Amerikalı bir kadında yaşam süresi boyunca meme kanseri gelişme olasılığı %12,5, meme kanserinden ölüm olasılığı ise %3,4 olarak hesaplanmıştır. Görülme sıklığındaki büyük farklılıklar, aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında (ABD'deki Hawaiiiler, Çinliler ve İspanyol kökenliler) ve beyaz- siyah ırk arasında da (ABD'de yıllık görülme sıklığı beyaz ırkta yüzbinde 105; siyah ırkta yüzbinde 87) izlenmektedir. Meme kanseri için henüz kesin genetik bir köken bilinmediğinden bu fark çevresel etkenlere, yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik duruma bağlanmaktadır. Başka ülkelere göç eden ailelerde yapılan çalışmalar göç eden kadınlarda meme kanseri sıklığının, birkaç nesil sonra, göç ettikleri ülkelerin görülme sıklığına ulaştığını göstermiştir. Bu durum, özellikle Amerikave Afrika'da doğup İsrail'e göç eden Musevilerde izlenmiştir. Bu gözlem hastalığın ortaya çıkışında çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemini bir kez daha ortaya çıkarmaktadır. Bindokuzyüzellilerden beri meme kanser insidansı giderek artmaktadır. İnsidanstaki artışa paralel olarak mortalite de artmaktadır. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %18'i meme kanseri nedeniyle oluşmakta ve meme kanserine bağlı ölümler, akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırayı almaktadır. Görülme sıklığında olduğu gibi, mortalite de yaşa bağlı olarak artmakta ve 80 yaşındaki 100.000 kadından 155'i meme kanserinden ölmektedir. Kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri ile yaş grupları arasındaki ilişki araştırıldığında ise 15 yaş altında lösemnin, 55-74 yaşlarında akciğer kanserinin, 74 yaş üstünde kolorektal kanserlerin, 40-44 yaş arasında ise meme kanserinin 1. sırada yer aldığı görülmektedir. Dünyada meme kanserine bağlı mortalite, ülkeden ülkeye de değişmekte olup, İngiltere ve Galler'de en yüksek, Japonya ve Tayland'da (İngiltere ve Galler'deki mortalitenin ondabiri) ise en düşük seviyededir. Göç eden insanlarda zaman içinde oluşan mortalite değişikliği meme kanseri oluşumunda çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemli faktörler olduğu görüşünü desteklemektedir. ABD'de ve Hawai'de yaşayan Japonlarda meme kanserine bağlı mortalitenin, Japonya'da yaşayan Japonlara göre; ABD'de doğan Japonlardaki mortalitenin de Japonlara göre dahayüksek olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>.

Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre 5 yıllık sağ kalım oranları, gelişmiş ülkelerde %83 iken, gelişmekte olan ülkelerde %53olarak bildirilmektedir. Aradaki bu

önemli fark, gelişmiş olan ülkelerde tarama mamografisi sayesinde erken tanı ve daha iyi tedavi olanakları ile açıklanabilir. Meme kanseri mortalite oranı; gelişmiş olan ülkelerde %30 (190.000 ölüm / 636.000 olgu), az gelişmiş ülkelerde ise %43'dür (221.000 ölüm / 514.000 olgu)<sup>28,32</sup>.

Yukarıda da değinildiği gibi meme kanseri sıklığı ve mortalite hızı yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde menapozla birlikte meme kanseri sıklığında artış devam etmektedir. Altmış beş yaş üzeri kadınlarda görülme sıklığı 322/100.000 iken, 65 yaşından genç kadınlarda 60/100.000'dir. Bu oran 85 yaş üzeri kadınlarda 375/100.000'e kadar çıkmaktadır. Bu bilgilerin aksine Asya ülkelerinde menapozla birlikte meme kanseri sıklığı azalmaktadır<sup>33</sup>.

Türkiye'de meme kanseri epidemiolojisine yönelik bir araştırma yoktur<sup>33</sup>. Ülkemizde henüz düzenli bir meme kanseri kayıt programı olmadığından, kesin sıklığının belirlenmesi güç olmakla birlikte mevcut verilere göre, ise meme kanseri insidansı artmakta ve kadınlar arasında görülen kanserler içinde %24,1 ile ilk sırada yer almaktadır <sup>18,19,20,34</sup>.

Doğu bölgelerimizde 20/100.000, batı bölgelerimizde ise 40-50/100.000 oranında bir sıklığın olduğu tahmin edilmektedir. Bu sıklık farkı, batı Türkiye'deki yaşamın Avrupa'dakine benzerliğinden kaynaklanmaktadır. Kadınlardaki 4 kanserden biri memede yerleşmekte olup, meme kanseri en sık kanserden ölüm nedenidir. Bu rakamlardan yola çıkılarak, Türkiye'de her yıl meme kanserine yakalanan kadın sayısının on bin kadar olduğu hesaplanabilir<sup>34</sup>.

Türkiye'mizde meme kanseri sıklığı da dünyadaki örneklerde olduğu gibi artmaktadır. Bu artış gerek yaşam tarzındaki (beslenme, çalışma koşulları, stres) gerek ise, endokrin faktörlerdeki (erken menarş, geç menopoz, doğurmama, geç doğurma, uzun süreli hormon replasman tedavisi uygulanması, vs.) değişikliklerle ilişkilidir. 1992 yılında İzmir'de yapılan bir çalışmada, meme kanseri sıklığı 24/100.000 iken son yıllarda yapılan çalışmalarda bu oranın 50/100.000 ulaştığı tahmin edilmektedir. Yine bu çalışmalarda, doğu bölgelerimizde lokal ileri evre meme kanseri oranı %50'nin üzerinde iken, batı bölgelerimizde bu oran %20 civarında olup, oldukça yüksek oranlardadır<sup>35</sup>.

Ülkemizde geleneksel aile modeli yaygın olup; ailenin en az iki çocuk sahibi olması, emzirmenin annenin önemli rollerinden biri olarak düşünülmesi, beslenmede karbonhidratlı besinlere ağırlık verilmesi, toplumsal ve dinsel nedenlerle özellikle kadınlar arasında alkol tüketiminin az olması meme kanserinden koruyucu yaklaşımlar olarak düşünülebilir<sup>18</sup>. Ülkemizde meme kanserinin erken tanısı için, Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Dairesi Başkanlığı ve Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF) oldukça önemli çalışmalara başlamış ve devam ettirmektedirler<sup>32</sup>.

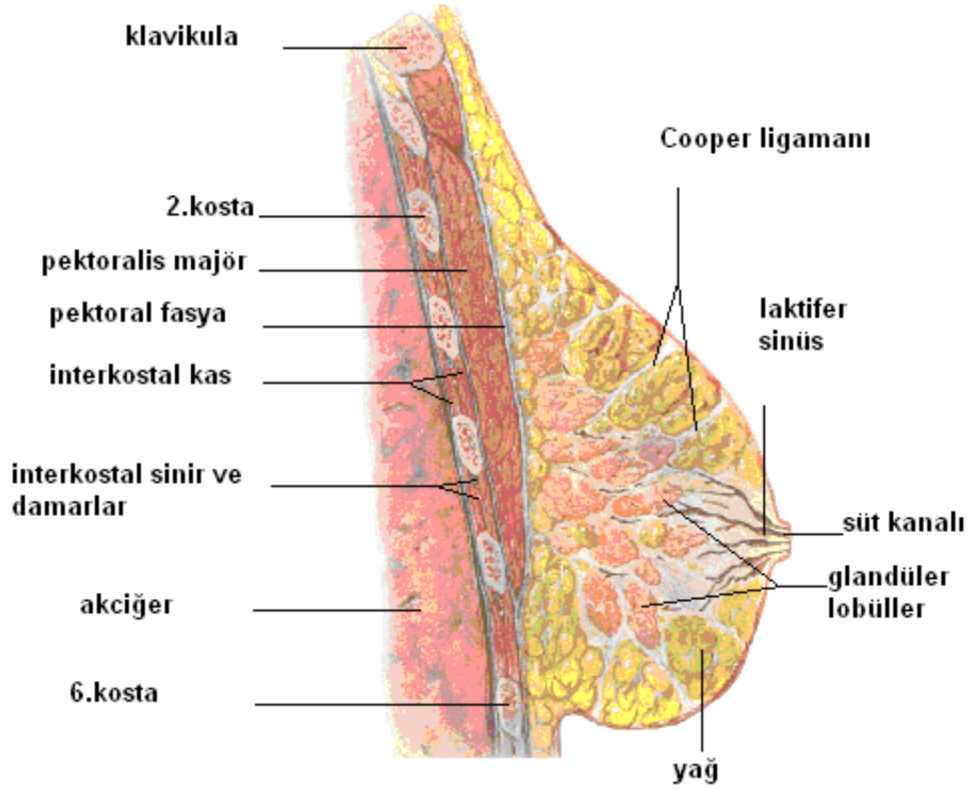
### **2.2.2. Meme anatomi ve fizyolojisi**

Erişkin bir kadında meme dokusu dallanan tubulo alveolar glandlardan meydana gelen 15-20 adet lobdan oluşur. Bu tubulo alveolar glandlar aslında dermise ait modifiye ter bezleridir. Lobların herbiri 2-4 mm çaplı birer laktifer duktus ile sonlanır. Bunlar meme başında 0,4-0,7 mm çaplı birer orifise açılırlar. Gebelik sırasında, meme glandı kendini laktasyona hazırlar. Glandular dokuda proliferasyon ve gelişme olurken, aradaki yağ ve bağ dokusu miktarında azalma görülür. Hormonal uyarıya cevap sırasında plazma hücreleri, lenfositler ve eozinofiller fibröz bağ dokusunu infiltre ederler<sup>36</sup>.

Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının süperfisyal pektoral fasyasının süperfisyal ve derin tabakaları arasında bulunur. Memeler 2. veya 3. kaburga ile 6. veya 7. kaburgalar arasında yer alırlar. Memenin çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı, 150-200 gr ve laktasyonda ise 400-500 gr kadardır. Areola yaklaşık 2,5 cm kadardır<sup>25,37</sup>.

Meme; asini ve duktusları oluşturan epitelial parenkim ve onları destekleyen musküler ve fasyal elemanlar, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikler içerir. Epitelial parenkim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur. Her lob da 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder<sup>25,37</sup>. Lobül memede ki temel yapıdır. Lobül içi stroma inter lobüler stromadan daha gevşek ve hücrelidir. Aynı stroma ince bir tabaka halinde tüm kanal sistemini çevreler. Her bir lobülde bir toplayıcı duktus çevresinde gruplanmış, sayıları 10 ile 100 arasında değişen 'alveol' ( asinüs duktuli) içerirler. Bunların sayıları yağ ve fizyolojik şartlara göre değişir. Genç kadınlarda sayıları en fazladır ve en büyük

görünümde dirler. Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri ancak birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşür<sup>25</sup>.



Şekil 2. 1. Meme glandı, sagittal kesit<sup>36</sup>

### Fizyoloji:

Meme gelişmesi ve fonksiyonu birçok hormonun etkisi ile olur. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir<sup>37</sup>.

**Östrojen**' in meme üzerine etkisi sitoplazma ve çekirdekdeki reseptörlere bağlandıktan sonra görülür. Sitoplazmadaki reseptörlerin yoğunluğu adet siklusünde değişiklik gösterir, hamileliğin son döneminde ve lohusalığın ilk döneminde artar. Östrojen reseptörlerinin sentezini hem östrojen hem de progesteron uyarır<sup>37</sup>.

**Progesteron**' un tek başına memeye etkisi yoktur. Östrojen reseptörlerinin sentezini uyarır. Prolaktin ile sinerjik etki gösterir. Epitel hücrelerinin diferansiyasyonunda,



lobülüs ve asinüs gelişiminde etkilidir. Laktasyonu inhibe eder. Memede bulunan progesteron reseptörlerini de östrojen kontrol eder<sup>37</sup>.

**Prolaktin** hipofizde yapılır. Hamileliğin son döneminde doğumdan hemen sonra yükselir ve lohusalık döneminde yüksek kalır. Meme hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Meme gelişiminin her safhasında önemlidir. Memedeki östrojen reseptörlerinin sayısını artırır. Progesteronla birlikte lobülüs ve asinüs gelişmesini uyarır. Süt sekresyonunu ve süt proteinlerinin sentezini kontrol eder<sup>37</sup>.

### **2.2.3. Meme kanserinin sınıflandırması**

Histolojik olarak meme kansinömları in situ ve invaziv kansinömlar olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. İnvaziv meme kansinömları morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterebilen tümörlerdir ve bunların bazılarının klinik ve prognostik açıdan karakteristik özellikleri vardır. İn situ kansinömda malign epitelyal hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlıdır ve malign değişime uğramış epitel hücreleri bazal membranı geçmediği ve stromayı invaze etmediği için lenf ve kan dolaşımına katılamazlar bu nedenle sistemik bir yayılım göstermezlerken<sup>38</sup> invaziv kansinömda neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromayainvazyon göstermektedir. Bu nedenle invaziv kansinömlar, lenfatik ve kan damarlarını invaze ederek bölgesel lenf düğümlerine ve uzak organlara metastaz yapabilme kapasitesine sahiptir. Meme tümörlerinin histolojik sınıflaması 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır<sup>39</sup>.

**Tablo 2. 2.** Meme kanserinin histolojik sınıflaması (WHO sınıflaması)<sup>39</sup>

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

### **İn situ duktal karsinom**

1980 öncesi DKIS, tüm kanserli olguların %1 ini oluştururken, Günümüzde DKİStüm meme kanserlerinin %15-25 ini oluşturmaktadır. Bazı serilerde mamografik olarak saptanan semptomatik meme kanserlerinin %45 i DKIS dir. DKIS/LKIS oranı 5/1 civarındadır. DKIS semptomatik (palpabl kitle, meme başı akıntısı, paget) ve asemptomatik (mamografik ) bulgular olarak karşımıza çıkar<sup>38</sup>.

### **İn situ lobüler karsinom**

LKIS hemen daima 35-55 yaşları arasındaki premenopozal ve hormon replasman tedavisi gören postmenopozal kadınlarda bulunur. Metastaz görülmez. LKIS'in gerçek insidansı bilinmemektedir. Haagensen 10000 selim meme biyopsisinin retrospektif incelenmesi sonucu LKIS görülme oranını %2.7 olarak vermiştir. Page ve arkadaşları ise kendi serilerindeki oranı %0,5 olarak belirlemişlerdir<sup>38</sup>.

### **İnvaziv duktal karsinom**

İnvaziv meme karsinomlarının en sık görülen tipidir (%70-80) ve diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımayan geniş bir grubu oluşturmaktadır. Bu tür invazivduktal karsinomlar tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olup HER-2/neu (c-erbB-2)overekspresyonu göstermezler. invaziv duktal karsinomların %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu pozitifdir<sup>39</sup>.

### **invaziv lobuler karsinom**

Tüm invaziv meme karsinomlarının %5-15'ini oluşturmaktadır ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer tip invaziv meme karsinomlarına göre daha yüksek oranda bilateral ve multifokal olurlar. invaziv lobuler karsinomların %70-95'i östrojen reseptörü, %60-70'i progesteron reseptörü pozitifdir. Pleomorfik tip dışında HER-2/neu genellikle negatiftir<sup>39</sup>.

### **Tubuler karsinom:**

Meme karsinomlarının %2'sini oluşturmaktadır. Ancak günümüzde mamografinin tarama amaçlı kullanımı ve yeni tekniklere bağlı olarak, 1 cm'den küçük tümörlerin %10'unun tubuler karsinom olduğu gösterilmiştir. %10-56'sı aynı memede multifokal, %9-38'i bilateraldir. Bu tümörlerin %90'ında östrojen reseptörü, %75'inde progesteron reseptörü pozitif, %95'inden fazlasında ise HER-2/neu negatiftir. Tubuler karsinomda prognoz çok iyidir ve multifokal olgular dışında aksiller metastaz genellikle %10'dan azdır<sup>39</sup>.

### **invaziv kribriform karsinom:**

invaziv karsinomların nadir görülen bir tipi olup tubuler karsinom gibi çok iyi prognoza sahiptir. Olguların %80'inde kribriform paternde in situ duktal karsinom tümöre eşlik etmektedir. Genellikle östrojen ve progesteron reseptörü pozitif, HER-2/neunegatiftir<sup>39</sup>.

### **Müsinöz (kolloidal) karsinom:**

Az görülen bir tip olup meme karsinomlarının %1-6'sını oluşturur. Daha çok ileri yaş kadınlarda görülür ve prognozu iyidir. Hormon reseptörleri genellikle pozitif, HER-2/neu negatiftir<sup>39</sup>.

**Medüller karsinom:**

Meme karsinomlarının %1-5'ini oluşturur. Bazı araştırmacılara göre, tanı kriterlerine tam uyulduğu takdirde bu oran %1'in altına düşmektedir. Medüller karsinom daha çok 50 yaş altındaki kadınlarda ve BRCA1 genini taşıyanlarda görülür. Yüksek nükleer grade, artmış mitotik aktivite ve hormon reseptör ekspresyonunun yokluğuna karşın medüller karsinom invaziv duktal karsinoma göre biraz daha iyi prognoza sahiptir. HER-2/neu overekspresyonu genellikle yoktur<sup>39</sup>.

**invaziv papiller karsinom:**

İnvaziv meme karsinomlarının nadir görülen bir tipidir. Prognozu genellikle iyidir<sup>39</sup>.

**invaziv mikropapiller karsinom:**

Pür formu invaziv meme karsinomlarının %1-2'sini oluşturur. Daha fazla sıklıkta mikst tipte invaziv karsinomlarda, özellikle invaziv duktal karsinoma eşlik eden ikinci bir komponent şeklindedir. Bu tümörlerde lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve multifokalite sık olduğundan prognozları kötüdür<sup>39</sup>.

**Sekretuar (juvenil) karsinom:**

Nadirdir ve genellikle 30 yaş altındaki kadınlarda görülür. Prognozu oldukça iyidir<sup>39</sup>.

**Metaplastik karsinom:**

Nadir bir tümör olup prognozu kötüdür<sup>39</sup>.

**Nöroendokrin karsinom:**

Meme karsinomlarının %2-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaş kadınlarda görülür<sup>39</sup>.

**Apokrin karsinom:**

Nadir görülen tümör grubudur. Prognozu aynı grade ve evredeki invaziv duktal karsinomlar ile aynıdır. Östrojen ve progesteron reseptörleri genellikle negatif, buna karşın androjen reseptörleri pozitifdir. Olguların yarısında HER-2/neu overekspresyonu vardır<sup>39</sup>.

### **inflamatuvar karsinom**

İnvaziv meme karsinomlarının özel bir klinik prezentasyonudur. Altta yatan invaziv karsinom genellikle yüksek grade'li invaziv duktal karsinomdur<sup>39</sup>.

### **adenoid kistik karsinoma**

Tüm meme kanserli hastaların %0,1' inden daha azını oluşturmaktadır. Adenoid kistik karsinomlar sıklıkla ileri yaş ve postmenapozal kadınlarda saptanmaktadır. Prognozu iyi olan bu tümörler çoğunlukla aksillaya metastaz yapmazlar. Lokal nüks ve uzak metastaz yapma sıklıkları da çok düşüktür<sup>40</sup>.

Erkek meme kanserlerinde yaklaşık %90 oranında saptanan patolojik tip invaziv duktal karsinomadır ve tümörlerin çoğunluğu papiller ve kribriform büyüme özelliklerine sahiptirler<sup>31</sup>.

### **2.2.4.Meme kanseri etiyolojisi ve risk faktörleri**

Meme kanseri biyolojik ve klinik açıdan çok heterojenik özellikler gösterir. Meme kanseri gelişimi için birçok risk faktörü sayılmasına rağmen meme kanseri oluşan kadınların %75'inde hiçbir risk faktörü tanımlanamamaktadır<sup>6</sup>. Meme kanseri etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı etmenlerin meme kanseri oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmektedir<sup>41</sup>. Bu faktörler yaş, genetik, aile öyküsü, hormonal faktörler, ırk, cinsiyet, laktasyon, beslenme, vücut ağırlığı, alkol alımı, egzersiz, radyasyon olarak tanımlanmıştır<sup>6,29,41,42</sup>.

### **Yüksek derecede risk oluşturan faktörler**

Genetik meme kanseri, tüm meme kanserlerinin % 10-15'ini, 30yaş altında başlayan primer meme kanserlerinin %25 ini oluşturmaktadır<sup>19,41</sup>. Kişinin meme ve over kanserinin oluşmasına zemin hazırlayan genlerinde (BRCA 1 ve 2) mutasyon olması bugüne kadar gösterilen en yüksek değerli risk faktörlerinden biridir <sup>43,44</sup>. Bu genlerde saptanan mutasyon, hem memede, hem de overde yüksek olasılıkla kanser gelişebileceğini işaret eder. Bu genlerde mutasyonu olan kadınların %66 ila 83'ünde meme kanseri, %22 ila 45'inde over kanseri görülebilmektedir. Erkeklerdeki meme kanseri de genetik mutasyonla ilişkilidir<sup>44</sup>. Ailede meme kanseri öyküsü olması, BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde ve P53 geninde mutasyon olması meme kanseri riskini

artırmaktadır. Meme kanseri olan bir kişinin annesinde hastalığın ortaya çıkma riski 8,8 iken; bu oran kız kardeşinde 2,7, kızında ise 4,6 dır <sup>41,45</sup>.

### **Orta derecede risk oluşturan faktörler**

**yaş:** Meme kanseri gelişiminde, yaş arttıkça meme kanseri riski arttığından yaş tek başına en önemli bağımsız risk faktörüdür<sup>6,15,28,33</sup>. Elli yaşındaki bir kadında geride kalan yaşamı süresince meme kanseri görülme olasılığı yaklaşık %10'dur. Yirmi yaşın altında meme kanseri oldukça nadirdir. Yirmi yaş sonrasında ise insidans giderek artar ve 45-55 yaşlar arasında plato yapar, 55 yaşından sonra insidanda hızla yükselme izlenmektedir. Meme kanseri taraması için 50 yaş sonrasında kadınlara düzenli mamografi yaptırmaları önerilir. Kişi başka risk faktörlerine de sahipse mamografiye daha erken yaşlarda başlanmalıdır<sup>44</sup>. Batı toplumunda tüm meme kanserlerinin %5-7'si 40 yaş altında iken, Türkiye'de bu oran %20 civarındadır<sup>28</sup>. Türkiye genç bir nüfusa sahip olup, kadın nüfusunun %47,3'ü 0-19 yaş, %45,6'sı 20-54 yaş grubundadır<sup>6</sup>. Çalışmalar meme kanserinin genç hastalarda daha agresif seyrettiğini, daha yüksek mortalite ve nüks oranına sahip olduğunu göstermektedir<sup>28</sup>.

### **Aile öyküsü**

Meme kanseri gelişimi için en önemli risk faktörü ilerleyen yaşın yanı sıra meme kanseri aile öyküsüdür<sup>6</sup>. Aile öyküsünün değerlendirilmesi, genetik meme kanseri riskini belirlemede çok önemli bir faktördür. Birinci derece yakınlarında; 30 yaşın altında premenopozal meme kanseri, bilateral meme kanseri, hem meme hem de over kanseri, her yaşta erkekte meme kanseri bulunması ailesel meme kanseri riskini arttıran faktörlerdir. Özellikle 1. derecede akrabada (anne, kızkardeş, kızı) meme kanseri saptanmış olması kişinin meme kanseri riskini artırır. Akrabalık uzaklaştıkça risk azalır<sup>44</sup>. Aile öyküsüne bağlı risk tahmini; aile üyesinin tanı sırasındaki yaşı, kadının yaşı, etkilenen akrabaların sayısı gibi birçok faktöre bağlı değişmekle beraber, minimum relatif riskin genel kadın popülasyonundan iki kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir<sup>19</sup>. Bir adet birinci derece akrabada meme kanseri olması, meme kanseri riskini 1.80 kat artırır. İki tane birinci derece akraba varlığında ise bu risk 2,9 kat artar. Meme kanserine yakalanmış olan akraba 30 yaşından önce tanı almış ise risk 2,9 kat, 60 yaşından sonra tanı konmuş ise risk 1,5 kat artar<sup>27</sup>.

Daha önce memede kötü ya da iyi huylu tümör olması: Bir memede kanser varlığı diğer memede kanser riskini 2-6 kez; atipik hiperplazi ise 4-5 kez artırmaktadır. Benign (iyi huylu) meme hastalığının (Fibrokistik meme hastalığı) meme kanseri oluşturma riski tartışmalıdır<sup>41</sup>.

### **Düşük derecede risk oluşturan faktörler**

Bu gruptaki faktörler meme kanseri için tek başına önemli ölçüde risk oluşturmaz. Ancak, kişi, beraberinde diğer risk faktörlerini de taşıyorsa anlamlı bir risk arttığından söz edilebilir. Bu grup altında sayılan faktörlerin bir kısmı değiştirilebilir etmenlerdir. Bunlar arasında menopoz sonrasında hormon tedavisi alma, aşırı alkol tüketme, ilk doğumunu 35 yaştan sonra yapma veya hiç doğum yapmama, emzirmeme, obezite, fizik aktivite azlığı (sedanter yaşam) yer almaktadır. Yaşam şeklinde yapılabilecek değişiklikler ile bu faktörlerin bir kısmı ortadan kaldırılabilir<sup>44</sup>.

**Menarş Yaşı:** 12 yaş öncesinde ilk adet görülmesi 14 yaş ve sonrasında görülmesine göre meme kanseri riskini artırmaktadır<sup>16, 42, 44</sup>. Menarş takiben düzenli menstruasyonun başlama süresi de önemlidir. Menarş erken (12 yaş öncesi) başlayan ve düzenli menstruasyonlara kısa sürede geçen kişilerde meme kanserine yakalanma riski diğerlerine göre 4 kat daha fazladır<sup>41</sup>. Olgu kontrollü çalışmalarda menarşın geciktirildiği her yıl meme kanseri riski yıllık % 20 azalmaktadır<sup>6</sup>.

**Menopoz Yaşı:** 55 yaş sonrasında menopoza girmek 45 yaştan önce girilmesine göre riski azda olsa artırmaktadır. 45 yaş öncesinde her iki overin herhangi bir nedenle cerrahi olarak alınmış olmasının meme kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir<sup>16, 42, 44</sup>. 45 yaşından önce menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski 55 yaşından sonra bu döneme giren kadınların yarısı kadardır<sup>41</sup>.

### **Hormonal faktörler**

Meme kanseri hormon bağımlı bir hastalıktır. Östrojenlerin, meme epitelindeki proliferatif etkisi, daha sonra DNA'nın hatalı replikasyonu olasılığını artırarak mutasyonlara yol açabilmektedir. Hücrelerin çoğalma hızları arttığında, devamlı hücre bölünmesi sonucu oluşan DNA replikasyon hatalarının giderek birikmesi sonucu kanser gelişimi başlayabilir<sup>41, 46</sup>. Özellikle kombine (östrojen ve progesteron içeren) hormon tedavisi, riski %25 kadar artırmaktadır. Risk, ilacın alınma süresi ile doğru orantılı

olarak artar<sup>44</sup>. Östrojen tümör hücreleri üzerine daha da etkili olup bölünerek çoğalmalarını sağlamaktadır. Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişkiye bakıldığında 10 yıl boyunca oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanseri riski % 36 artmaktadır <sup>41,46</sup>.

ÖR ve PR ölçümü meme kanserinde tedavi biçimini belirlemede standart hale gelmiştir. Endokrin tedaviden yarar görecekt hastaların seçiminde yardımcıdır. Bu reseptörlerin tümördeki varlıkları iyi prognoz ile ilişki gösterir ve hastalarda daha uzun hastaliksız sağkalım süreleri gözlenir. Buna karşın ÖR ve PR negatif olan tümörler daha agresif hastalıkla birlikte ve hormonal tedaviye yanıt iyi değildir<sup>47</sup>.

WHI çalışmasında yapılan bir alt grup analizinde HT ile asıl meme kanseri riskindeki artışın invazif meme kanserinde olduğu, in situ meme kanserinde olmadığı gösterilmiştir. Diğer bir deyişle HT olan bir meme kanserinin gelişimini uyararak, ama yoktan bir kanser oluşumuna sebebiyet vermemektedir<sup>48</sup>.

**Doğum:** Meme kanseri riskini az da olsa artırır. Doğum sayısı arttıkça riskin azalır. Ancak risk değerlendirmesi açısından tek başına önemli bir faktör değildir<sup>16,44</sup>. Hiç doğum yapmamış olma ve ilk doğumu 30 yaşın üzerinde yapmış olma meme kanseri riskini artırmaktadır. 30 yaşından sonra doğum yapan kadınlarda kanser riski ilk doğumunu 20 yaşından önce yapan bir kadına göre 4 kat daha fazladır<sup>16,41,42,44</sup>.

**Laktasyon Öyküsü:** Emzirmenin meme kanseri üzerindeki etkisi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Ancak laktasyonla birlikte ovuluar dönemin kısalmasının meme kanseri riskinin azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada 5 yıllık emzirme süresinin meme kanseri riskini %30 oranında azalttığı bildirilmiştir <sup>41,44,46</sup>.

**Alkol:** Günlük az miktarda alkol tüketmek riski artırmamaktadır ancak alınan miktar arttıkça riskin de arttığı gösterilmiştir<sup>41,44,45</sup>. Alkol tüketiminin östradiol serum düzeylerini yükselttiği bilinmektedir. Birçok çalışmada orta düzeyde alkol alımının (hergün 1-2 kadeh) meme kanseri insidansında %30-50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir<sup>27</sup>.



**Obezite:** Özellikle menopoz sonrasında vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan kadınlarda meme kanseri riski zayıf kadınlara göre daha fazladır<sup>44,46</sup>. Yağdan zengin beslenmenin meme kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir<sup>45</sup>. Diyetle yağ ve kolesterol alımı çok önemlidir. Kişi başına düşen yağ tüketimi ile meme kanseri arasında direkt ilişki bulunmuştur. Bu ilişki postmenopozal kadınlarda, premenopozal kadınlara oranla daha kuvvetlidir. Postmenopozal obesitede ve kronik alkol kullananlarda da risk artar<sup>16</sup>. Liften fakir beslenme konusunda ise tartışma söz konusudur<sup>41</sup>.

**Vücut Ağırlığı:** Premenapoz döneminde düşük vücut ağırlığı, post menopoz döneminde ise artmış vücut ağırlığı meme kanseri riskini artırmaktadır<sup>41,42</sup>.

**Egzersiz:** Fizik aktivitesi az olan kadınların düzenli egzersiz yapan kadınlara göre meme kanseri riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir<sup>44</sup>. Adolesan ve erişkin dönemlerde yapılan egzersizlerin 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskini azalttığı belirlenmiştir<sup>27,41,42</sup>.

**Radyasyona Maruz Kalma:** Radyasyon, meme kanserinde de risk faktörüdür<sup>16</sup>. Özellikle 30 yaşın altında ve puberteden önce radyasyona maruz kalma ve toraks bölgesine yapılan terapötik radyoterapi işlemi de meme kanseri riskini artırmaktadır<sup>27,41</sup>. Kırkbeş yaşından sonra radyasyona maruz kalma veya radyoterapi meme kanseri riskini etkilememektedir<sup>27</sup>.

Bazı çevresel kimyasal maddeler (organoklorürlü kimyasallar, klorürlü pestisitler, poliklorürlü bifenil ve dibenzo bileşikler), meme kanserinin başlamasında rol oynayabilmektedir. Bu bileşikler hücre farklılaşmasında rolü olan östrojenin özelliklerini taklit etmektedir<sup>1</sup>.

**İrk:** Beyaz kadınlarda meme kanseri gelişme riski daha yüksek olmasına rağmen Afrika kökenli Amerikalı kadınların bu hastalıktan ölme riski daha yüksektir<sup>41,45</sup>.

**Cinsiyet:** Kadın olmak meme kanseri için başlı başına bir etmendir. Tüm meme kanserlerinin %99'u kadınlarda, %1'i erkeklerde görülür<sup>41</sup>.

15 yaştan sonra menarş, 1 yıldan uzun süre emzirme, monoansatüre yağdan zengin diyet, fiziksel aktivite, premenopozal obezite, meme kanserine karşı koruyucu role sahip olduğu belirlenen faktörlerdir<sup>3</sup>. Erken menarş, geç menapoz, doğum yapmama ya da ilk doğumu 30 yaşından sonra yapma östrojenlerin meme dokusunu etkileme sürecini uzatır. Bu nedenle geç menarş, 30 yaş öncesi doğum, emzirme ve erken menapozun meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. Mc Credie ve arkadaşları 30 yaşından önce doğum yapmanın meme kanseri rölatif riskini RR=1,8 arasında azalttığını belirlemişlerdir<sup>18</sup>.

Kadınlara 35 yaştan önce, özellikle 20'li yaşlarda doğum yapması, bebeğini emzirmesi, aşırı alkol tüketmemesi, obez ise zayıflaması ya dakilo almaması, düzenli fizik egzersiz yapması, menopoznedeni ile hormon tedavisi almaması tavsiye edilmektedir<sup>44</sup>.

### 2.2.5. Meme kanserinde prognoz

Meme kanserli olguların sağkalım süresi üzerinde prognostik önemi olan faktörlerin saptanması için literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Meme kanserinde bilinen prognostik faktörler tümör boyutu, tutulan lenf nodu sayısı, histolojik ve nükleer grad, hormon reseptörleri (östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve Her 2 reseptörü) durumlarıdır<sup>5,28,37,49,50</sup>. Olguların yaşı, tümörün evresi, tümör çapı, histolojik tipi, nükleer grade'i ile metastatik aksiller lenf nodlarının sayısının; survey ve tümör nüksü üzerine etkisi üzerine birçok çalışma yayınlanmıştır. Bunun yanı sıra steroid hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (HER-2/neu), tümör supresör genler (p53), proliferasyon belirleyicileri (Ki-67),anjiogenez ve proteazlar da meme karsinomu prognozu üzerine etkilidir<sup>39</sup>.

**Lenf nodu metastazı:** En önemli prognostik parametredir. Aksiller lenf nodları negatif hastalarda 10 yıllık yaşam %75 iken, nod-pozitif hastalarda bu oran %25-30'a düşmektedir<sup>39</sup>. tutulan aksillar lenf bezi sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir<sup>49</sup>.

**Tümör boyutu:** Bağımsız bir prognostik parametredir. Tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodu metastazı artmakta ve sağkalım oranı düşmektedir<sup>39</sup>.

**Tümörün histolojik tipi:** Tubuler karsinom, invaziv kribriform karsinom, sekretuar karsinom ve invaziv lobuler karsinomun tubulo lobuler varyantının prognozu iyidir. Buna karşın metaplastik karsinom, invaziv lobuler karsinomun pleomorfik ve solid tiplerinin, invaziv mikropapiller karsinomun ve inflamatuvar karsinomun prognozu kötüdür. Medüller karsinomun prognozu tartışmalı olmakla birlikte, invaziv duktal karsinoma göre daha iyi prognoz gösterdiği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir<sup>39</sup>.

**Histolojik grade:** En çok kullanılan grade'leme sistemi modifiye Bloom-Richardson sistemidir. Bu grade'leme sisteminde tümör hücrelerinin nükleer özellikleri, oluşturdukları tubulus yapılarının oranı ve mitoz sayısı ayrı ayrı skorlanarak elde edilen toplam skora göre grade belirlenmektedir. 10 yıllık sağkalım oranı grade I tümörler için % 85, grade II için % 60, grade III için % 15'dir<sup>39</sup>.

**Lenfovasküler invazyon:** Tümör çevresindeki lenfatik ve kan damarlarının lümeninde tümör hücrelerinin görülmesi durumunda lenf nodu metastazı olasılığı yüksektir. Lenf nodu metastazı görülmesede lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognostik parametredir<sup>39</sup>.

**Östrojen ve progesteron reseptörleri:** Primer ve metastatik meme karsinomlarında %45-65 oranında östrojen reseptörü pozitifliği vardır. Reseptör pozitif tümörler hormonal tedaviye daha iyi cevap vermekte ve daha iyi prognoz göstermektedir. Ancak uzun süreli izlemde nüks ve metastaz açısından reseptör pozitifliğinin öneminin olmadığı gösterilmiştir. Tümörde östrojen reseptörü yanı sıra progesteron reseptörünün de pozitif olması hormonal tedaviye cevabı arttırmaktadır. Östrojen reseptörü ekspresyonu ile meme karsinomunun histolojik tipi ve grade arasında anlamlı bir ilişki vardır. Grade arttıkça ekspresyon azalmaktadır<sup>39</sup>.

Erken dönem meme kanserinde cerbB-2 gen amplifikasyonu kötü prognoz ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çok sayıdaki çalışma ile cerbB-2 amplifikasyonunun diğer kötü prognostik faktörlerin varlığı, tedaviye düşük cevap ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde hastaların yaşam süreleriyle ilişkili olduğu, tek başına bir prognostik faktör olabileceği desteklenmiştir. CerbB-2 ekspresyonu ile ilgili verilerin çoğu lenf nodu pozitif hastalardan elde edilmesine rağmen uzun süreli takip sonrasında lenf nodu

negatif hastalarda da cerbB-2 amplifikasyonu olanların daha kötü prognoza sahip oldukları gözlenir<sup>24,25</sup>.

Yapılan uzun takipli çalışmalar tümör çapının 1 cm'den küçük olması, 35 yaş üstündeki hastalar (genç yaş  $\leq 35$ ), düşük grad ve lenfovasküler invazyonu olmayanların prognozunun daha iyi olduğunu bildirmektedir(%90–100)<sup>28</sup>.

Prognozu iyi olan özel tipte meme karsinomları tubüler karsinom, invaziv kribriform karsinom, müsinöz karsinom, sekretuar karsinom, prognozu kötü olan özel tipte meme karsinomları ise metaplastik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, inflamatuvar meme karsinomu, medüller karsinom. Klasik tipte lobuler karsinomalar ile invaziv duktal karsinomaların prognozu arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir<sup>37</sup>.

### **2. 3. Ekstra Sellüler Matriks ( ESM )**

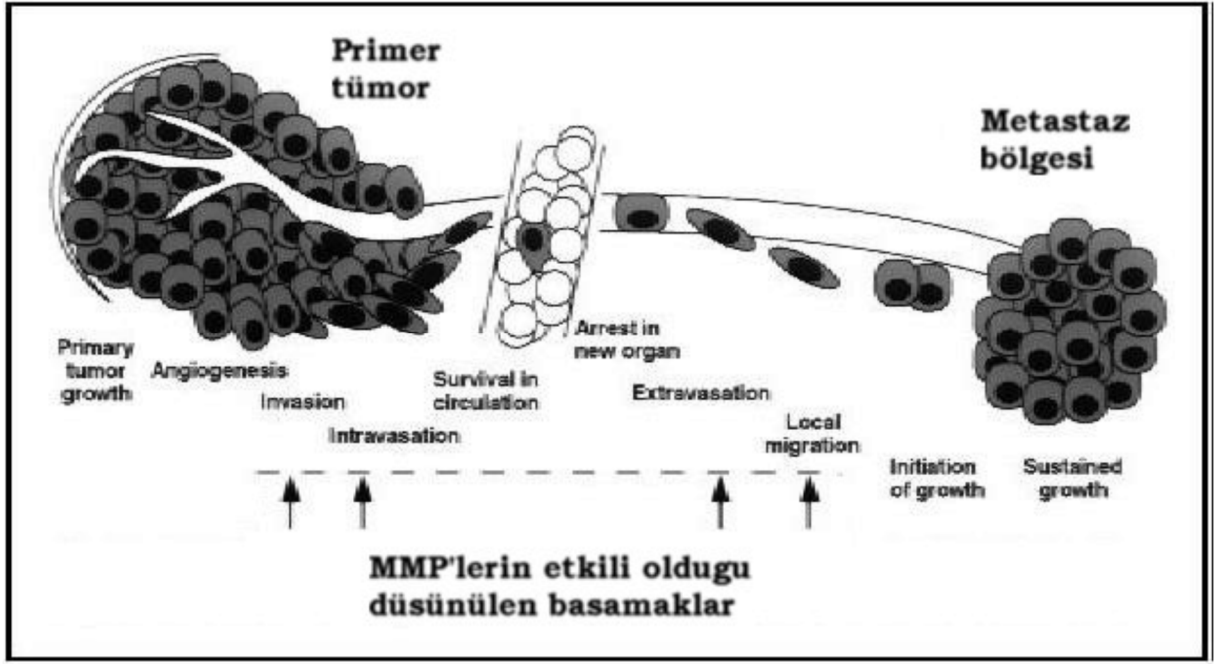
Dokular sadece hücrelerden meydana gelmez. Hücreler ve hücre dışı matriksden meydana gelir. Ekstra sellüler matriks (ESM) sadece hücreler arasındaki bağlantıyı ya da hücelere desteği sağlamakla kalmaz, hücrelerin davranışları, gelişimi, migrasyonu, proliferasyonu, adhezyonunda rol oynar<sup>7,51</sup>. ESM polisakkaritlerden ve proteinlerden oluşan karmaşık bir ağ yapısındadır. Makro moleküllerden oluşur. Makromoleküllerin türlerine ve miktarlarına göre bulunduğu dokuya göre özellik alırlar. Ekstra sellüler matriks makro moleküllerinin düzenlenmesi kritik ve önemli çeşitli biyolojik süreçlerle olur. Bunlardan her biri lokal hücrelerden sekrete edilen ekstra sellüler proteolitik enzimlerle parçalanır. Bu enzimler; matriks metalloproteazlar, serin proteazlardır. Metalloproteazların aktiviteleri için Zn ve Ca bağlanmasına ihtiyaç vardır. Bunlar fibronektin, kollajen, laminin gibi matrix proteinlerini parçalarlar. Kollejanaz gibi spesifik isimler alabilirler. Bu enzimler hücre dışı matrikste ki ve hücre yüzeyindeki proteinleri parçalarlar. Tümör hücresinin etrafını boşaltarak, bazal laminanın bütünlüğünü bozarak tümör invazyonunda rol oynarlar<sup>7</sup>.

### **2.4. Matriks Metalloproteinazlar**

MMP'ler proteolitik enzimlerdir ve temel olarak protein yıkımında rol oynarlar. Hücre büyümesinde, farklılaşmasında, apoptoziste, hücre göçünde, invazyonda ve

tümörlerdeki angiogenez’de bir takım roller üstlenmişlerdir<sup>7</sup>. Ekstra sellüler matriksin en az bir komponentini proteoliz edebilen 21 den fazla üyesi olan çinko bağımlı endopeptidaz ailesidir<sup>51,52</sup>. Aynı zamanda matriksin’ler olarak da isimlendirilir. MMP’lerin hepsi latent proenzimler olarak üretilir ve molekülün propeptit kısmının kopmasıyla aktif formlarına dönüşürler<sup>52</sup>. Vücutta birçok dokuda bulunurlar ve bir takım fizyolojik ve benin patolojik süreçte (embriyogenez ve inflamatuvar hastalıklar vb) görev alırlar. MMP’lerin dokudaki ana görevleri, membran yapılarında ve hücreler arası matrikste bulunan hücre dışı matriksin (ESM) kollajen, elastin, jelatin ve proteoglikan gibi değişik bileşenlerini yıkmalarıdır<sup>52,12</sup>. Böylece MMP’ler metastazın önemli bir basamağı olan hücre migrasyonunu kolaylaştırırlar<sup>52</sup>. Anjiogenez ise daha önce oluşmuş damarlardan yeni damarların gelişimidir. VEGF ve ya bFGF tarafından endotelial hücrelerin harekete geçirilmesi, yeni kan damarlarının oluşumunu sağlayacak bir dizi işlemi başlatmaktadır. Harekete geçen endotelial hücreler ilk önce Matrix Metallo Proteinases (MMP) yapısını oluşturur. Bu enzimler daha sonra çevre doku içinde serbest kalırlar. MMP’ler kan damarı hücrelerinin dışındaki yapıyı (bu yapı hücreler arasındaki protein ve polisakkarid’lerden oluşan bir yapıdır) bozarlar. Bu bozulma endotelial hücrelerin göç etmesinin izni gibidir. Endotelial hücreler kendilerini çevreleyen dokuya göç etmeye başladıklarında bölünmeye de başlarlar. Çok geçmeden bu başıboş endotelial hücreler içi boş tüpler şeklinde organize olmaya başlarlar ve yavaş yavaş yeni kan damarları ağını oluştururlar<sup>10</sup>. Normal biyolojik fonksiyonlar dışında tümör gelişimi ve kanser gibi hastalıkların gelişiminde anjiogenez hastalığın seyrini kötüleştirecek şekilde önemli rol oynar<sup>53</sup>.

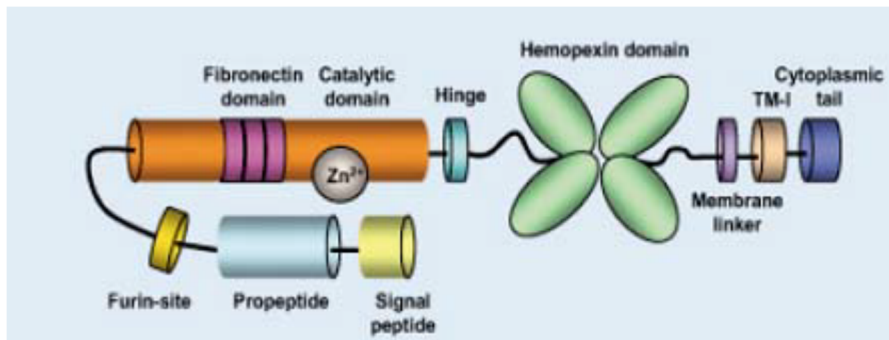
Metastaz, kanser hastalarının mortalitesindeki en önemli etkenlerden biridir ve sırayla gerçekleşen bir dizi olayın oluşturduğu bir süreçtir. Bu olaylar; primer kanser dokusundan bazı hücrelerin damar yatağının yapısını bozarak sistemik dolaşıma geçmesi, bu hücrelerin sistemik dolaşımdan çevre dokulara bazı reseptörler sayesinde tutunması ve bu dokularda sekonder kanser dokusunu oluşturmak üzere damar yapılarından çıkmaları olarak sıralanabilir. ESM’nin proteolitik yıkımı bu sürecin en önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır ve bu basamakta MMP’ler önemli rol oynamaktadırlar<sup>52</sup> ve kanserli hücrelerdeki ekspresyonu normal hücrelere nazaran oldukça fazladır<sup>7</sup>.



Şekil 2. 2. Karsinogeneizde mmp'lerin etkili olduğu düşünülen basamaklar<sup>54</sup>

### 2.4.1. MMP'lerin yapısı

17-29 aminoasit içeren sinyal peptit bölgesi, 77-87 aminoasit içeren amino terminal propeptit bölgesi ve 170 aminoasit içeren katalitik bölgeden oluşur. Katalitik bölgenin aktif merkezinde çinko atomu ve çinko atomuna bağlı korunmuş sistein aminoasiti bulunur. Katalitik bölge aynı zamanda çinko-bağlayıcı bölüm ve korunmuş metiyonin aminoasiti içerir. Bu bölge, MMP'lerin stabilitesini ve enzimatik aktivitesini korumak için katalitik çinko atomuna ek olarak yapısal çinko atomu ve 1 ya da 3 tane kalsiyum atomu içerir<sup>9</sup>.



Şekil 2. 3. Matriks metalloproteinaz domain yapısı<sup>9</sup>

## 2.4.2.MMP' lerin sınıflandırılması

Matriks Metalloproteinazlar (MMPs), substrat özelliklerine göre sınıflandırılırlar. İnterstisyel kollajenazlar (MMP-1, -8 ve -13) tip 1 kollajenin yıkımından sorumlu iken, jelatinazlar (MMP-2 ve -9) tip 4 kollajenin, stromelizinler (MMP-3, -7 ve -10) ise tip 4-5 kollajen ve proteoglikanların yıkımını üstlenir. Membran tip MMP' ler ( MMP-14, -15, -16 ve -17) ise hem kollajen yıkımından sorumlu hem de MMP öncülerinin (prekürsörlerinin) etkinleşmesinde de işlev görürler. Diğer MMP' ler ise MMP-7, -11, -12 ve MMP-19' dur<sup>55</sup>.

**Tablo 2. 3.** Matriks metaloproteinazlar<sup>55</sup>.

MMP AİLESİ	ENZİM	ANA SUBSTRATLAR	
<b>Kollajenazlar</b>	interstisyel kollajen nötrofil kollajenaz kollajenaz-3 xenopus kollajenaz	MMP 1 MMP 8 MMP-13 MMP-18	Fibriler kollajenler, tip I, II, III
<b>Gelatinazlar</b>	Gelatinaz A Gelatinaz B	MMP-2 MMP 9	Fibriler olmayan kollajenler, tip IV, V
<b>Stromelizinler</b>	Stromelizin-1 Stromelizin-2 Matrilizin Stromelizin-3	MMP-3 MMP-10 MMP-7 MMP-11	Proteoglikanlar, laminin, fibronektin, fibriler olmayan kollajenler
<b>Elastaz</b>	Metalloelastaz	MMP-12	Elastin, fibriler olmayan kollajenler
<b>Membran tip</b>	MT1-MMP MT2-MMP MT3-MMP MT4-MMP MT5-MMP	MMP-14 MMP-15 MMP-16 MMP-17 MMP-21	Progelatinaz A
<b>Sınıflandırılmamış</b>	Enamelizin	MMP-20 MMP-19 MMP-23 MMP-24	Bilinmiyor

Matriks Metalloproteinazlar ekstra sellüler matriksin yapılanmasını gerektiren romatoid artrit, pulmoner amfizem, periodontit, cildin blisterli lezyonlarında ve tümör büyümesi invazyonu, metastazlarında yüksek düzeyde eksprese edilir<sup>51</sup>. Güncel çalışmalar göstermiştir ki, İnflamasyonda, neoplastik invazyonda ve metastazda esas rolü MMP enzimleri oynamaktadır. Kollajenaz (MMP-11, MMP-8 ve MMP-13), Jelatinaz

(MMP-2 ve MMP-9) ve Stromelisin (MMP-3) enzimleri tümör invazyonu dışında kalpte, akciğerler ve beyinde I/R hasarında önemli rol oynarlar<sup>12</sup>.

**MMP-1** (interstitial kollejenaz) agresiv tümörlerde sıkça bulunur. Tümör oluşumunun başlangıcında ve invazyonunda temel faktör olmayabilir. Fakat tümörlerin başlangıç dışındaki diğer ileri aşamalarında etkin rol oynar. MMP-1 dokular arasındaki en yaygın stromal yapı olan kollajen I-II-III türlerinin yıkımından başlıca rol alan enzimdir. Gastrik kanser, meme kanseri, baş ve boyun yassı hücreli karsinomaları, kolon karsinomaları, pankreas adeno karsinomalarda ve akciğer karsinomaları gibi çeşitli doku tümörlerinde MMP-1 aktif rol oynamaktadır. Kötü prognoza sahip tümörlerde yüksek seviyede MMP-1 ekspresyonu gözlenmektedir. Ayrıca MMP-1 seviyelerindeki artışa metastatik tümörlerde ve bazı hücre hatlarında da rastlanmaktadır<sup>12</sup>.

**MMP-2** (Jelatinaz A veya M72.000 tip IV kolla-jenaz) ekspresyonu kanser hücrelerinin agresifliği ile yakından ilişkilidir. Öte yandan TIMP-2, MMP-2 ile spesifik bir kompleks oluşturarak bu molekülün proteaz aktivitesini inhibe etmektedir ve böylece tümör hücrelerinin büyümesini, invazyonunu ve metastazını engellediği düşünülmektedir. TIMP'in MMP moleküllerini inhibe etme mekanizmasının altında TIMP-MMP kompleksinin kristal yapısı yatmaktadır. TIMP, "kama" şekilli bir moleküldür ve N-terminalinde MMP'nin aktif kısmına bağlanan disülfid bağı ile bağlı bir aminoasit zinciri mevcuttur. Bu bölge MMP-3 ve TIMP-1 arasındaki inhibisyon yönündeki protein-protein etkileşiminin %75' inden sorumludur. Dolayısıyla, dokudaki MMP-2 ve TIMP-2 ekspresyonunun dengesi tümör invazyonunu ve metastazını etkileyen kritik etkenler olarak değerlendirilebilir<sup>52</sup>.

Metalloproteinazların proteolitik aktiviteleri spesifik doku inhibitörleri ile inhibe edilmektedir. Dört farklı doku inhibitörü vardır. TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4. Doku inhibitörleri malign tümörün büyümesini, invazyonunu ve metastazını inhibe etmektedir <sup>51,56</sup>. Metalloproteinazlar aynı zamanda alfa-1 proteinaz inhibitör ve alfa-2 makroglobulin gibi nonspesifik inhibitörler tarafından da inhibe edilir<sup>51</sup>.



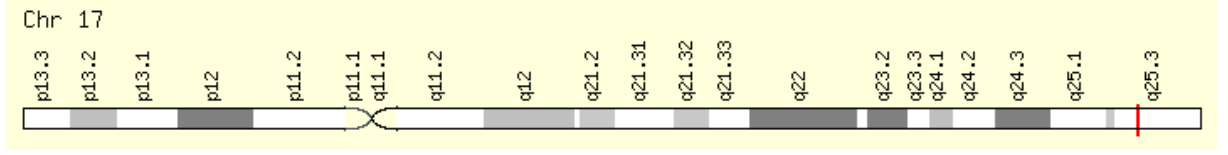
## 2.5.TIMP (Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri)

TIMP'ler, dokularda bu enzimlerin özgül ve doğal inhibitörleri olan proteinlerdir. TIMP'ler hücre dışı matriks depolanması ve yıkımı arasındaki dengenin sürdürülmesinde anahtar rol oynarlar<sup>55</sup>. Moleküler büyüklükleri 21 ila 28 kDa arasında değişir ve primer yapıları arasında homolojileri oldukça düşüktür. Ama dördüncül yapıları arasında benzerlik vardır. TIMP'ler MMP'leri baskılamak için gerekli olan iki domaini N-terminal bölgelerinde taşırlar. C-terminal bölgeleri ise TIMP'lerin spesifikliğini sağlayan domainler vardır<sup>7</sup>. TIMP ailesinin bilinen dört tane üyesi vardır. TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4<sup>51</sup>. Öncelikli görevleri MMP'leri baskılamak ve aktivasyonlarını düzenlemektir. TIMP'ler hem pro MMP'lerin hem de MMP'lerin çinko bağlanma bölgelerine bağlanarak aktif olanların aktivasyonunu düzenlerler aktif olmayanların ise aktivasyonunu engelleyerek malign tümörün büyümesini, invazyonunu ve metastazını inhibe ederler <sup>7,51,55</sup>.

TIMP'lerin in vitro ortamda hücre invazyonunu engelleyen, in vivo ortamda tümörögenezi ve metastazı engelleyen çok işlevli moleküller olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar her TIMP türünün birçok MMP'yi inhibe etme potansiyeli olsa da bu proteinler, selektif inhibitör işlev gösterirler. Örneğin, TIMP 1 ve 2, sırasıyla selektif olarak MMP 9 ve 2'yi inhibe ederler<sup>52</sup>. .TIMP-1'in; MMP-1, MMP-3 ve MMP-9 üzerine baskılayıcı etkisi, TIMP-2'nin ise MMP-2 üzerine baskılayıcı etkisi diğerlerine göre daha belirgindir<sup>55</sup>.

**TIMP-1;** 28,5 kDa ağırlıkta ve ilk olarak tavşan kemiğinden elde edilen bir glikoproteindir. Sonradan insan vücut sıvıları ve dokularında da olduğu anlaşılmıştır. Bütün aktive kollajenazları inhibe edebilir. TIMP-1, 92 kDa'luk jelatinaz sınıfından olan pro-MMP9'a bağlanır. Bu ikili proMMP9/TIMP-1 kompleksi bütün aktif MMP'leri inhibe eder ve daha aktif stabil form olan üçlü proMMP-9/TIMP-1/MMP kompleksi oluşur. Fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, forbol esterleri ve interlökin-1 gibi birçok uyaran TIMP-1'in fibroblastlardaki ekspresyonunu artırır<sup>9</sup>.

**TIMP-2**; TIMP-2, ilk kez melanom hücrelerinden izole edilmiştir. 21 kDa ağırlıkta non-glikolize bir proteindir. TIMP-2 geni; 17q25.3 kromozomu üzerinde yer alır ve 5 ekzon içerir ve 83 kb uzunluğundadır.



**Şekil 2. 4.** TIMP II geninin 17. Kromozom üzerindeki yeri<sup>57</sup>.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda TIMP 2 genlerindeki bazı polimorfizmlerin birçok kanser türünde etkili olduğu gösterilmiştir. TIMP-2: MMP-9 dışındakileri inhibe eder. MMP-2'yi inhibe eder ve fibroblast gibi bazı hücrelerde pro-MMP-2 ile birlikte sekrete edilir. Ancak alveolarmakrofajlarda olduğu gibi tek başına da sekrete edilebilirler<sup>9</sup>.

**TIMP-3**; meme kanserinden identifiye edilmiştir. TIMP-3; MMP-1, 2, 3, 9 ve 13'ü inhibe eder<sup>9</sup>.

**TIMP-4**; MMP-2, 7 ve 9'u inhibe eder. Son zamanlarda insan kalbinde saptanan TIMP ailesinin son üyesi TIMP-4'ün de tümör invazyon ve metastazını inhibe ettiği gösterilmiştir. TIMP-3, %30 TIMP-1 ile %38 TIMP-2 ile homoloji gösterirken, moleküler klonlama sırasında ilk kez keşfedilen 22 kDa'luk TIMP-4, %37 TIMP-1 ile %51 TIMP-2 ve TIMP-3 ile homoloji gösterir<sup>9</sup>.

## 2.6. Polimorfizmler

Polimorfizm bir genin DNA sekansındaki doğal çeşitliliğidir. Yani, iki veya daha fazla alternatif genotipin popülasyonu en az %1'de görülmesidir. ABO kan grupları, Rh kan grupları ve MHC polimorfizme örnek olarak verilebilir.

Her yeni zigotun ebeveyn genomlarında bulunmayan 100 civarında baz çifti değişikliği içermesi beklenir. Genetik çeşitlilik kromozom boyamalarında, protein varyasyonlarında, DNA sekansı değişikliklerinde veya hastalık olarak gösterebilir. Her ne kadar bütün polimorfizmler DNA sekansındaki farklılıkların sonucu olsada bazı polimorfik lokuslar, allellerin kendi DNA sekansında ki farklılıklardan ziyade alleller tarafından proteinlerdeki varyasyonlar incelenerek ortaya çıkarılabilir<sup>7</sup>.

Genomda çoğunluğu tek nükleotit düzeyinde olmak üzere (insanda on milyon kadar), ikili, üçlü nükleotit tekrar sayılarında değişiklikler ve daha azı kromozom düzeyinde bazı yapısal düzenlemeler şeklinde genetik polimorfizmler vardır. Genetik hastalıklar, DNA'daki bir değişiklik sonucu genin, mRNA ya da protein ürününün niteliğinin ya da niceliğinin değişmesi sonucu oluşan hastalıklardır<sup>1</sup>.

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP-Single Nucleotide Polymorphism) DNA üzerinde herhangi bir şekilde meydana gelmiş tek bir nükleotid değişimidir bu bir delesyon veya insersiyon sonucu meydana gelebilir. DNA seviyesinde tek bir nükleotit değişikliği çoğu kere normal üründen sapmalar meydana getirir. Bunun yanı sıra üründe hiç bir değişiklik yapmayan tek nükleotid polimorfizmleride mevcuttur<sup>7</sup>.

Tek nükleotit değişimlerini içeren genler, toplumda %1'den daha fazla sıklıkta bulunan allel genler olarak tanımlanır. İnsan genom dizilim çalışmaları her insan genomunda DNA'nın %99,9 benzerlik gösterdiğini kanıtlamıştır. Geriye kalan % 0,1'lik fark, bireysel genotip ve fenotipik değişikliklerin sorumlusudur. Tek nükleotit değişimleri insan genomunda en çok bulunan DNA dizi değişimleridir. Diğer genetik polimorfizm tipleri; değişik uzunlukta ikili ya da üçlü nükleotit tekrarları ve DNA'da eksilme ya da artmaları içerir.

Genetik polimorfizmler, tıpta bazı hastalıklara karşı duyarlılıkta kişisel farklılıkları belirlememizi sağlar. Bazı gen polimorfizmleri (alleller) bir hastalık riskini arttırırken bazıları azaltabilmekte (koruyucu allel), bazı polimorfik alleller ise yalnızca çevresel bir faktörün etkisi altındayken riski etkileyebilmektedir. Örneğin, kalıtsal kanserlerde bazı genetik faktörler riski arttırırken, kalıtsal olmayan (sporadik) kanserlerde çevresel faktörler daha belirleyici olabilmektedir. Çünkü çevredeki bir risk faktörü bir ya da daha fazla genin ifade edilmesini etkileyerek, ya da bir polimorfik gen ürünü bir çevresel faktörün etkisini değiştirerek kansere neden olabilmektedir. Sonuç olarak denilebilir ki, kanser gelişiminde genlerin ve varyasyonlarının, çevresel risk faktörleriyle birlikte etkisi, tektek göstermiş oldukları etkinin toplamından daha fazla olabilmektedir. Kanser gelişimi ya da kansere yatkınlıkla ilgili genlerin ve polimorfizmlerin bilinmesi, hiç şüphesiz pekçok kanserin erken tanısı ve tedavisinde yararlı olabilecektir<sup>1</sup>.

Tek nükleotid polimorfizmlerinin (TNP), insan neslinde kansere olan yatkınlığı öngörmede, kanserin prognozunun belirlenmesindeve tedavi seçiminde etkili olup olmadığı son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Nitekim, meme kanseri ile ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin, hastalığa yatkınlık, erken tanı, prognozve tedaviye cevap gibi kritik konularla ilişkili olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir<sup>58</sup>.

## 3.GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Gereçler

#### 3.1.1. Biyolojik materyal

Bu çalışmaya; Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı tarafından meme kanseri tanısı konulmuş 52 hasta ve meme kanseri dışında başka sebeplerden opere edilen meme kanseri olmayan 53 sağlıklı kontrol grubu dâhil edildi. Dokuların tamamı Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi anabilim Dalı laboratuvarından temin edildi.

#### 3.1.2. Cihazlar ve teknik malzemeler

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarı cihazları ve teknik malzemeleri kullanılmıştır.

1. Rotary Mikrotom(LEICRA RM2145)
2. Etüv (Heraeus)
3. Su Banyosu (PolyScience)
4. Santrifüj (Heraeus)
5. Mikrosantrifüj (Eppendorf)
6. Vorteks (IKA MSI)
7. Manyetik Karıştırıcı (Fisher Scientific)
- 8.Hassas Terazî (Boeco)
- 9.Spektrofotometre (BIO-RAD)
10. PZR cihazı (BIO-RAD)
11. Elektroforez tankı ve güç kaynağı
- 12.Termal Cycler (EPPENDORF)
13. UV jel görüntüleme cihazı(SYNGENE)
- 14.Ph ölçüm cihazı (Seven easy)
15. Mikrodalga (vestel)
- 16.Buzdolabı(Vestel)
17. Otoklav (TOMY SX-500E)
18. Distile su cihazı(TKA-Pacific)
19. Otomatik mikropipetler(Eppendorf)

### **3.1.3. kullanılan kimyasallar**

1. Borik asit (Sigma)
2. Etilen daimin tetra asetik asit (EDTA) (Sigma)
3. Tris HCl (Sigma)
4. Taq DNA polimeraz enzimi (5U/ $\mu$ l) (Fermentas)
5. Magnezyum klorür ( $MgCl_2$ ) (25mM) (Fermentas)
6. PZR tamponu (10X) (Fermentas)
7. Primerler (100 pmol/ $\mu$ l) (Fermentas)
8. dNTPs (dATP, dTTP, dCTP, dGTP) (2mM) (fermentas)
9. Marker DNA (50 bç- 100 bç) (Fermentas)
10. Restriksiyon enzimleri BstUI, AatII, MspI, TaqI(10U/ $\mu$ l)(Fermentas)
11. Etidyum Bromür(EtBr)(10mg/ml)(Sigma)
12. Agaroz (PRONA)
13. DNA İzolasyon Kiti (analytikjena black REP FFPE)
14. Pipet ucu
15. PZR tüpü
16. Ependorf tüp

### **3.1.4. Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanışı**

#### **3.1.4.1. 10X TBE çözeltisinin hazırlanması**

Trizma Baz (890 mM) 108 gr

Borik Asit(890 mM) 55 gr

EDTA (20mM) 7,4 gr

Bileşenler tartıldı ve behere konuldu. Üzerine hacmi 1lt olacak şekilde steril distile su eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımıyla çözdürüldü. pH 8,0 'e ayarlandı. Otoklavda sterilizasyonu yapıldıktan sonra 10X TBE çözeltisi elde edildi.Hazırlana çözelti oda sıcaklığında saklandı.

### **3.1.4.2. 1X TBE(Tris-Boriks asit etilendiamintetraasetat) çözeltisinin hazırlanması**

100ml 10X TBE'ya 900 ml steril distile su eklendi. Işığa hassas olduğundan alüminyum folyo ile sarılarak +4°C 'de saklandı.

### **3.1.4.3. Stok etidyum bromür çözeltisi hazırlanışı**

10 mg etidyum bromür (10mg/ml) 1lt distile suda çözülerek hazırlandı.

### **3.1.4.4. % 2 'lik agaroz jel hazırlanışı**

2 gram agaroz (Sigma) tartılarak erlen içine konuldu. Üzerine hacmi 100 ml olacak şekilde 1X TBE eklendi. Mikrodalga fırında kaynatılarak çözdürüldü. Mikrodalgadan çıkarıldıktan sonra elle tutulabilir sıcaklığa gelince (50-55°C) Erlenin sıcaklığı elle tutulabilecek sıcaklığa düştüğünde çözülmüş agaroz jel içine 3,5 µl etidyum bromür (10mg/ml) eklendi. Hazırlanan jel, jel yatağına kuyucukların oluşmasını sağlayan taraklar takılı iken döküldü ve donmaya bırakıldı. Jel donduktan sonra taraklar çıkarıldı ve jel yükleme işlemi için hazır hale getirildi.

### **3.1.4.5. %4 lük agaroz jel hazırlanışı**

4 gram agaroz tartıldı erlene konuldu üzerine hacmi 100 ml olacak şekilde 1X TBE eklendi. Diğer işlemler 4 µletidyum bromür (10mg/ml) eklenmek şartıyla % 2'lik agaroz jel hazırlığında olduğu gibi gerçekleştirildi.

### **Yükleme tamponu (loading dye)**

10nM Tris-HCl (pH 7,6) %0.03 bromofenol mavisi, %0.03 ksilen siyanol FF, %60 gliserol 60nM EDTA içermektedir.

### 3.2. Yöntemler

Araştırmamız Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalından tedarik edilen 53 meme kanserli hasta ve 52 sağlıklı bireyden üzerinde yapılmıştır.

Bu çalışmada ilk olarak meme kanserli hastalara ait parafine gömülü dokulardan ve meme kanseri olmayan ancak başka sebeplerden dolayı opere edilen normal doku parçalarından 2X5µ kesitler alındı ependorf tüplerine yerleştirilerek numaralandırıldı. Oda sıcaklığında saklandı. Sosyodemografik bilgiler (yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara, alkol, östrogen-progesteron düzeyleri) Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dallarında hasta raporlarından elde edildi.

İkinci aşamada doku örneklerinden analitikjena blackREP FFPE izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. DNA lardan PZR amplikasyonu gerçekleştirildi ve agaroz jelde yürütüldü amplikasyon olup olmadığı kontrol edildi. PZR ürünleri parça uzunluk kesim polimorfizmi (RFLP-Restriction Fragment Length Polymorphism) reaksiyonuna tabi tutularak agaroz jelde yürütüldü. Jel üzerindeki bantlara bakılarak polimorfizm olup olmadığı belirlendi. Elde edilen sonuçların istatistiksel verileri SPSS 15.0 programında Pearson Ki-kare ya da Fisher's Exact testi ile belirlendi.

#### 3.2.1. DNA izolasyonu

Meme kanserli hastalara ve kontrol grubu bireylere ait dokulardan DNA izole edildi. Parafine gömülü dokulardan DNA izolasyonu için DNA izolasyon kiti (analytikjena blackREP FFPE, Almanya) kullanılarak aşağıdaki protokol aşamaları uygulandı.

Parafine gömülü dokulardan mikrotom ile yaklaşık olarak 2X5 µ boyutlarında kesit alınarak ependorf tüpüne konuldu.

1. Alınan kesitler üzerine 400 µl liziz solüsyonu ve 25µl proteinaz K eklenerek karışım 5 saniye vortekslendi. 50°C de 1 saat ve 90°C de 2 saat inkübasyona bırakıldı. Ardından maksimum hızda (12.000rpm) 1 dk santrifüj edildi.
2. Santrifüj sonrası karışımın üst kısmı 1,5 ml' lik tüpe alınarak üzerine 200 µl bağlama solüsyonu eklenerek vortekslendi. Farklı bir tüpe spin filtre takıldı ve karışım bu tüpe alındı . Daha sonra yaklaşık 12.000 rpm' de 2 dk santrifüj edildi.



3. Karışımın üzerine 700 µl yıkama solüsyonu eklenerek yaklaşık 12.000 rpm'de 1dk santrifüj edildi. Aynı işlem iki kez tekrar edildi.
4. Tüpten filtre çıkartılarak yeni bir tüpe alındı maksimum hızda (13.000 rpm) 1 dk santrifüj edildi.
5. Daha sonra filtre çıkartılarak elüsyon tüpüne alındı ve 100 µl elüsyon tamponu eklendi. 5 dk oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra 8.000 rpm' de 1dk.santrifüj edildi. Ardından filtre çıkartılarak atıldı. Elde edilen DNA 20°C'de saklandı.

### 3.2.2. DNA saflığı ve derişiminin ölçümü

Stok DNA tüpünden 1µl örnek alındı spektrometre küvetine aktarıldı. Üzerine 99 µl distile su eklendi.

1. Örneğin spektrometrede 260 ve 280nm UV dalga boyunda absorpsiyon değerleri okundu.
2. DNA miktarı formüle göre hesaplandı:  
Konsantrasyon= 100(sulandırma) x 50 (sabit) x OD 260=ng/µl DNA
3. OD; 260//280>2 ng/µl RNA, <1,8 ng/µl protein kontaminasyonu olarak değerlendirildi.

### 3.2.3. TIMP2 gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi

TIMP2 ile ilgili gen bölgelerinin çoğaltılmasında kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Bu primerler uluslararası yayınlarda doğrulanmış primer dizileridir.

**Tablo 3. 1.** TIMP 2 gen polimorfizmlerinin tespiti için kullanılan primerler <sup>59</sup>

Genler	Pozisyon ve baz deęişimi	Primerler	Uzunluk (bp)
TIMP2	(-418) G/C	5'-CGTCTCTTGTGGCTGGTCA-3' (forward) 5'-CCTTCAGCTCGACTCTGGAG-3' (reverse)	304
	(303)G/A3.EK	5'-TAGGAACAGCCCCACTTCTG-3' (forward) 5'-CCTCCTCGGCAGTGTGTG-3' (reverse)	119

### 3.2.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)'da Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PZR'in Hazırlanışı

- DNA Taq polimeraz enzimi (5U/ $\mu$ l) (Fermentas EP0402)

PZR reaksiyonundaki son konsantrasyonu 1 unite olacak şekilde 25  $\mu$ l lik PZR reaksiyonuna eklendi.

- dNTP'ler (4x25  $\mu$ mol) (Fermentas R0181)

100 mM'lık dNTP'lerden (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) 10'ar  $\mu$ l alınıp (toplam 40  $\mu$ l) 500  $\mu$ l'lik tüpe kondu. Üzerine 460  $\mu$ l distile su eklenerek 500  $\mu$ l 2 mM'lık dNTP karışımı hazırlandı ve -20 °C'de saklandı. PZR reaksiyonunda bu stoktan alınan dNTP karışımı kullanıldı.

Toplam reaksiyon hacmi 25  $\mu$ l olacak şekilde aşağıdaki bileşenler sırası ile steril ependorfa konuldu.

- 3  $\mu$ l 10X PZR tamponu
- 1,2  $\mu$ l MgCl<sub>2</sub> (25 mM)
- 3  $\mu$ l dNTP, (2 mM)
- 1  $\mu$ l 10 pmol ileri primer
- 1  $\mu$ l 10 pmol geri primer
- 12,8  $\mu$ l dH<sub>2</sub>O
- 0,5  $\mu$ l DNA Taq Polimeraz enzimi (5 U/  $\mu$ l)
- 2,5  $\mu$ l genomik DNA (150-200 ng)

Taq polimeraz eklendikten sonra vakit kaybetmeden tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Daha sonra örnek sayısı kadar 0,2 ml'lik tüplere PZR karışımından 28  $\mu$ l dağıtıldı. Her tüpe 2,5  $\mu$ l DNA eklenerek pipetleme işlemi yeniden yapıldı. PZR cihazına örnekler yerleştirildi ve PZR işlemi başlatıldı.

### 3.2.5. PZR Koşulları

TIMP2 (-418) G/C gen polimorfizmini tespit etmek için kullanılan ileri ve geri primerler için annealing derecesi optimize edilerek 64 °C sıcaklık kullanıldı (Tablo 3.2).

**Tablo 3.2.** TIMP2 (-418) G/C polimorfizmi için PZR koşulları

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
İlk Denatürasyon	95	5 dakika	1
Denatürasyon	94	1 dakika	35
Bağlanma (Annealing)	64	1 dakika	
Uzama (Extension)	72	1 dakika	
Son Uzama	72	10 dakika	1
Soğutma	4	-	-

TIMP2 (303) G/A gen polimorfizmlerini tespit etmek için kullanılan ileri ve geri primerler için annealing derecesi optimize edilerek 61 °C sıcaklık kullanıldı.(Tablo 3.3).

**Tablo 3.3.** TIMP2 (303) G/A gen polimorfizmleri için PZR koşulları

<b>Reaksiyon Aşaması</b>	<b>Sıcaklık (°C)</b>	<b>Süre</b>	<b>Döngü Sayısı</b>
<b>İlk Denatürasyon</b>	94	5 dakika	1
<b>Denatürasyon</b>	94	45 saniye	33
<b>Bağlanma (Annealing)</b>	61	45 saniye	
<b>Uzama (Extension)</b>	72	45saniye	
<b>Son Uzama</b>	72	10 dakika	1
<b>Soğutma</b>	4	-	-

### **3.2.6. PZR ürünlerinin %2'lik jele yüklenmesi**

- %2'lik jel hazırlandıktan sonra 1X TBE tamponu içeren jel tankı içine uygun şekilde konuldu.
- Agaroz jelin üzerini 2-3 ml gelecek şekilde 1X TBE tamponu jel üzerine eklendi.
- 5 µl PZR ürününe, 1 µl yükleme tamponu (6X) eklenip pipetleme yapılarak karıştırıldı. 6 µl'lik örnek karışımı kuyucuklara sırasıyla yüklendi.

Yükleme işleminden sonra jel tankının kapağı kapatıldı. Güç kaynağı (Cleaver-MP-250N) 100 volt elektrik gücüne ayarlanarak elektroforez jel yürütülmesi gerçekleştirildi. Yürütme işlemi 30 dakika sürdü.

### **3.2.7. PZR ürünlerinin kontrolü**

TIMP2 ile ilgili gen bölgelerinin oluşup oluşmadığını kontrol etmek amacıyla PZR tüplerinden alınan 5 µl örnek 1 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yukarıda anlatılan elektroforez sisteminde yürütüldü. Yükleme işlemi sonrasında jel UV ışık altında PZR ürünleri incelendi.

### 3.2.8. TIMP2 gen polimorfizmlerinde enzim kesimi

#### 3.2.8.1. TIMP2 (-418) G/C gen polimorfizminin tespitinde kullanılan kimyasallar

Amplifiye olan PZR ürünleri Aval (Fermantas) enzimi ile 37 °C’de 1 saat kesilmiştir. Kesim işleminde bir örnek için 5 µl PZR amplifikasyon ürünü, 16,5 µl distile su, 2.5 µl 10X FastDigest green buffer ve 1µl enzim kullanılmıştır.

**Tablo 3. 4.** TIMP2 (-418) G/Cgen polimorfizminde kullanılan enzim ve kimyasal maddeler

Malzemeler	Eklenen hacim	Enzim tanıma bölgesi
PZR ürünü	5 µl	5’..C YCGRG...3’ 3’..GRGCY C...5’
Distile su	16,5µl	
10X FastDigest green buffer	2.5µl	
Aval enzimi	1 µl	
Toplam	25 µl	

#### 3.2.8.2. TIMP2(303)G/Agen polimorfizminin tespitinde kullanılan kimyasallar

Amplifiye olan PZR ürünleri TspRI (Fermantas) enzimi ile 65 °C’de 15 dakika kesilmiştir. Kesim işleminde bir örnek için 5 µl PZR amplifikasyon ürünü, 8,5 µl distile su, 1 µl 10X FastDigest green buffer ve 0,5µl enzim kullanılmıştır.

**Tablo 3. 5.** TIMP2 (303)G/A gen polimorfizminin tespitinde kullanılan enzim ve kimyasal maddeler

Malzemeler	Eklenen hacim	Enzim tanıma bölgesi
PZR ürünü	5 µl	5’...NNNCAGTGGN N...3’ 3’...N NNGACACNNN...5’
Distile su	8,5µl	
10X FastDigest green buffer	1µl	
TspRI enzimi	0,5 µl	
Toplam	15 µl	

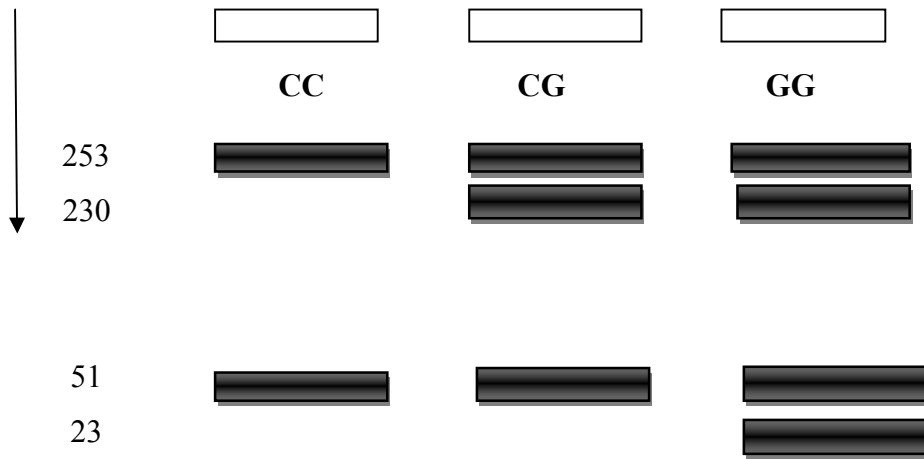
### 3.2.9. TIMP 2 gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi ve kontrolü

- %4'lük agaroz jel hazırlandı.
- İlgili kesim enzimleri ile kesilen PZR ürünlerinden 5 µl alınarak %4'lük agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı.
- Kesim ürünleri (Sigma 50 bp marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü.
- Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, UV ışık altında incelendi.

#### 3.2.9.1. TIMP2 (-418) G/C gen polimorfizminin değerlendirilmesi

Uygun koşullar altında AvalI enzim ile kesilen PZR ürünlerinden homozigot C alleleline sahip örnekler 253 ve 51 bp büyüklüğünde iki bant verirken, homozigot G alleleline sahip PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 230, 51, ve 23 bp olmak üzere üç bant vermektedir. Heterozigot yani CG genotipine sahip mutasyonlu PZR ürünleri ise 253, 230, 51 ve 23 bp olmak üzere dört bantı da içermektedir (Şekil 3.1).

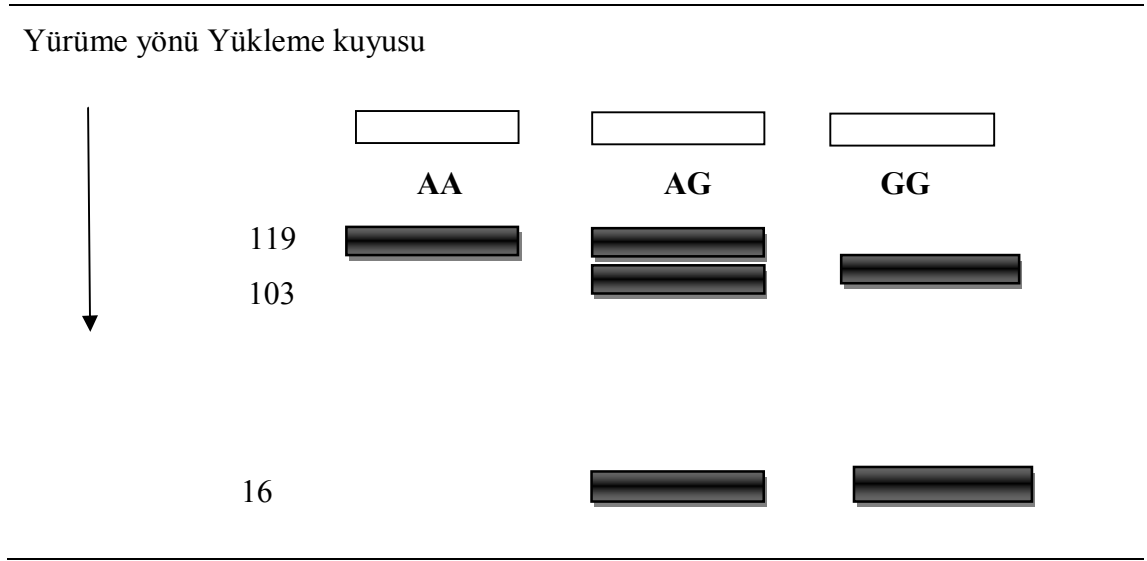
Yürüme yönü Yükleme kuyusu



Şekil 3. 1. TIMP2 (-418) G/C gen polimorfizminin şematik jel görüntüsü

### 3.2.9.2. TIMP2 (303)G/A gen polimorfizminin değerlendirilmesi

Uygun koşullar altında TspRI enzim ile kesilen PZR ürünlerinden homozigot A alleleline sahip örnekler 119 bç büyüklüğünde tek bant verirken, homozigot G alleleline sahip PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 103 bç ve 16 bç olmak üzere iki bant vermektedir. Heterozigot yani AG genotipine sahip mutasyonlu PZR ürünleri ise 119, 103 ve 16 bç olmak üzere her üç bandı da içermektedir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. TIMP2 (303) G/A gen polimorfizminin şematik jel görüntüsü

### 3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 17.0 paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında student's t-testi, kategorik veriler için ise Ki-kare testi yapıldı. Tüm değişkenlerin birlikte ilişkisi Lojistik regresyon analizi ile kontrol edildi. Betimleyici değer olarak ortalama  $\pm$  standart sapma ve oranlar verildi. P değeri 0.05 düzeyi anlamlı seviye olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma ve Kontrol Grubu Bireylerinin Genel Bilgileri

Bu çalışmada TIMP2 (303) G/A ve TIMP2 (-418) G/C polimorfizmleri için meme kanseri tanısı konmuş 52 hastadan çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol grubunda ise herhangi bir kanser tanısı konmamış 53 sağlıklı birey dâhil edildi.

Hasta bireylere ait yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile hikâyesi, tümör derecesi, tümör tipi bilgileri hasta dosyaları ve patoloji raporlarından elde edildi. Kontrol grubundaki bireylerin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, bilgileri ise yine dosyalardan elde edildi.

TIMP2 polimorfizmleri için meme kanseri tanısı konulmuş 22-89 yaş aralığında 52 birey çalışma grubuna dahil edildi. Bireylerin yaş ortalaması  $51 \pm 14,3$  olarak bulundu. Kontrol grubuna ise 26-75 yaş aralığında 53 birey dahil edildi. Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması ise  $49 \pm 11,6$  olarak bulundu (Tablo 4.2). Hasta grubunun 51 (%98,1)'inin bayan, 1 (% 1,9)'inin erkek olduğu tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerin ise 35 (%66)'ü bayan, 18 (%34)'i erkekti. Çalışma grubundaki bireyler sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde 37 (% 71,2)'sinin sigara kullanmadığı, 15 (% 28,8)'inin sigara kullandığı tespit edildi. Kontrol grubundaki bireylerin ise 33 (% 70,2)'nün sigara kullanmadığı, 14 (% 29,8)'nün ise sigara kullandığı tespit edildi. Histopatolojik özelliklerden tümörün histopatolojik türü açısından değerlendirildiğinde; invaziv ductal karsinomlu 37 (% 78,7), invaziv lobüler karsinomlu 7 (% 514,9), müsinöz nobüler karsinomlu 1 (% 2,1), Tubulo nobuler karsinomlu 1 (% 2,1), infiltratif ductal karsinomlu 1 (%2,1) birey olduğu tespit edildi. Tümör derecesi açısından değerlendirildiğinde ise düşük dereceli tümörü olan 4 (%14,8), orta dereceli tümörü olan 16 (% 59,3), yüksek dereceli tümörü olan 7 (% 25,9) birey olduğu tespit edildi (Tablo4.1).



**Tablo 4. 1.** TIMP2 polimorfizmlerinde değerlendirilen bireylerin histopatolojik ve demografik özellikleri.

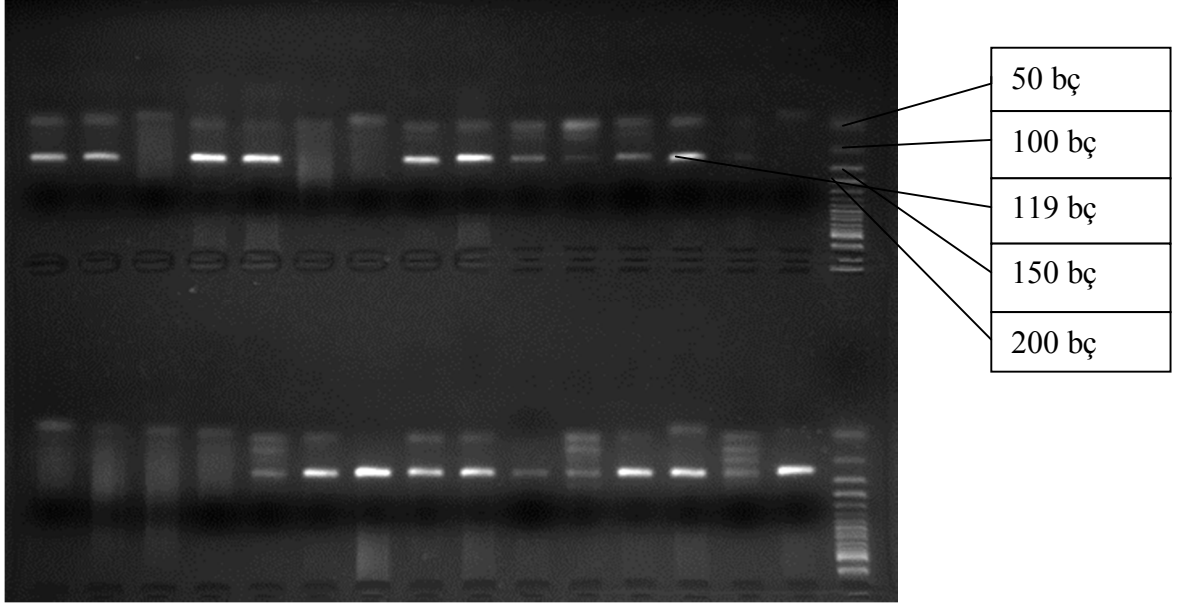
Özellikler		Kontrol (n=53)		Hasta (n=52)		Tek değişkenli analizler	Lojistik regresyon	
		Sayı	%	Sayı	%		P	OR
Cinsiyet	K	35	66.0	51	98.1	0.0001	19.5	0.006
	E(referans)	18	34.0	1	1.9		-	-
Tümör Derecesi	Düşük	-	-	4	14.8	-	-	-
	Orta	-	-	16	59.3	-	-	-
	Yüksek	-	-	7	25.9	-	-	-
Tümör tipi	İnvaziv duktal	-	-	37	78.7	-	-	-
	İnvaziv lobüler	-	-	7	14.9	-	-	-
	Musinoz nobüler	-	-	1	2.1	-	-	-
	Tubulo nobüler	-	-	1	2.1	-	-	-
	İnfiltratif duktal	-	-	1	2.1	-	-	-
Sigara	Yok (referans)	33	70.2	37	71.2	0,918	1.00	-
	Var	14	29.8	15	28.8		0.42	0.31

**Tablo 4. 2.** TIMP2 polimorfizmlerinde değerlendirilen bireylerin yaş özellikleri

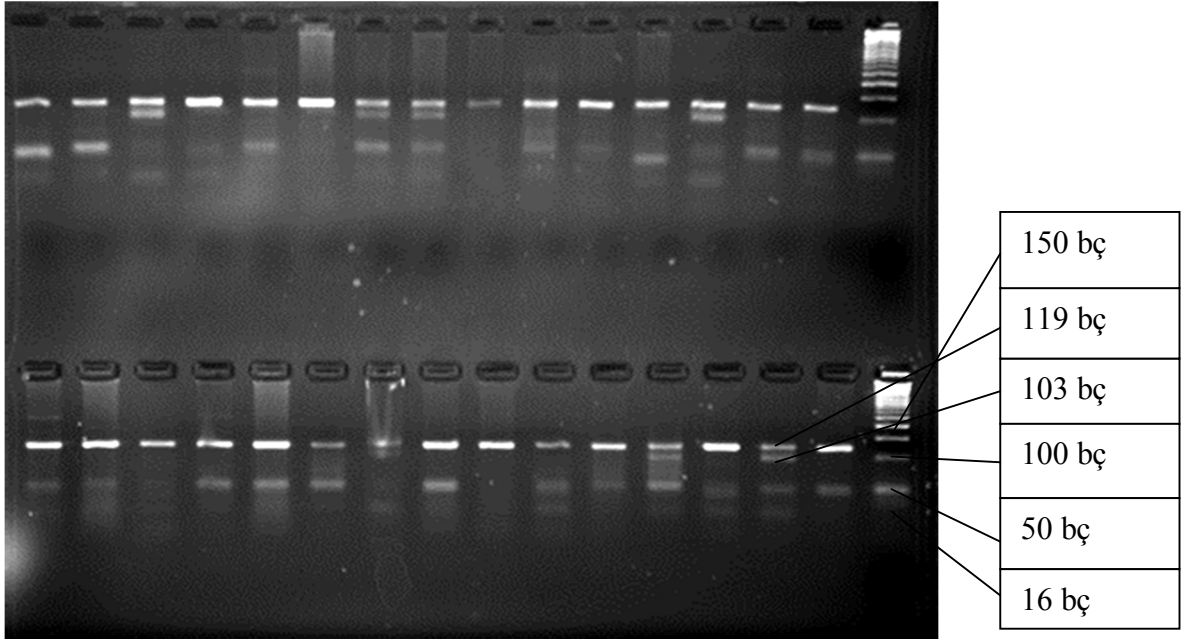
Özellikler	Kontrol (n=53)		Hasta (n=52)		Tek değişkenli analizler	Lojistik regresyon	
	Ort±SD	Min-Max	Ort±SD	Min-Max		P	OR
Yaş	49 ±11.6	26-75	51 ±14,3	22-89	0.428	0.982	0.355

#### 4.2.TIMP2 (303) G/A Gen Polimorfizmlerinin PZR ve Enzim Kesimi Sonuçları

TIMP2 (303) G/A polimorfizmini belirlemek için uygun primerler kullanılarak 119 bç'lik DNA bölgesi PZR yöntemi ile çoğaltıldı (Resim 4. 1). Çoğaltılan bu DNA bölgesi TspRI restriksiyon endonükleaz enzimiyle muamele edildi. Elde edilen enzim kesim ürünlerini belirlemek için %4'lük agaroz jelde yürütüldü. PZR ürünlerinin TspRI restriksiyon endonükleaz enzimiyle muamelesi sonrası, GA taşıyan bireylerde 119, 103, 16 olmak üzere 3 bant görülürken GG alleli taşıyan bireylerde ise 119 bant büyüklüğü görüldü. AA alleli taşıyan bireylerde 103 ve 16 olmak üzere iki bant gözlemlendi (Resim 4. 2).



**Resim 4. 1.** TIMP2 (303) G/A polimorfizmi PZR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü



**Resim 4. 2.** TIMP2 (303) G/A polimorfizmi kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

Hasta grubunu oluşturan bireylerin 34 (% 77,3)'ünün GG alleli, 10 (% 22,7)'nin GA alleli taşıdığı tespit edildi. Homozigot A alleli ise tespit edilemedi. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin 41 (% 78,8)'inin homozigot G alleli, 11 (% 21,2)'nin GA alleli, taşıdığı tespit edildi. Homozigot A alleli ise tespit edilemedi. Yaptığımız istatistiksel analizler sonucu çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı fakat heterozigot

GA genotipine sahip bireylerin meme kanserine eğilim gösterdiği bulundu (OR=1,486 p=0.519). Sonuçlar Tablo 4. 3'te gösterildi.

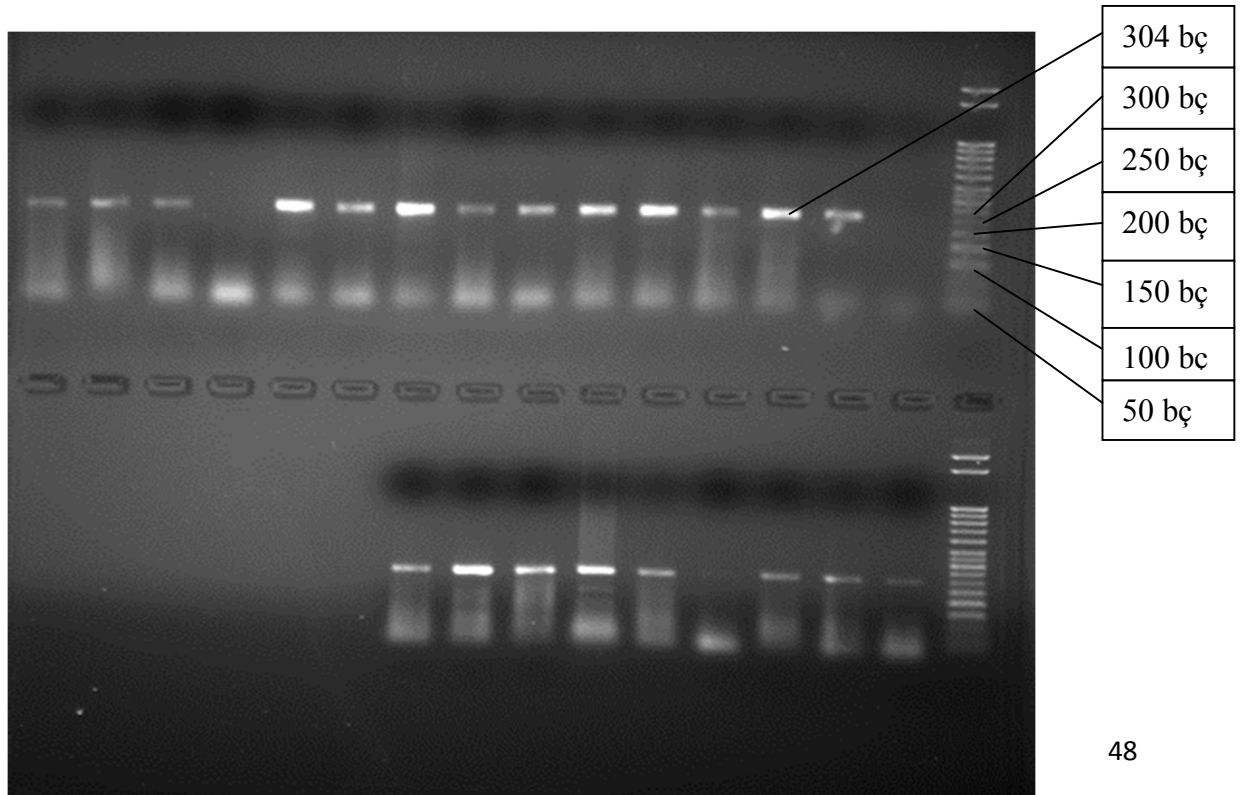
**Tablo 4. 3.** TIMP2 (303) G/A polimorfizmini açısından değerlendirilen bireylerin genotip dağılımları

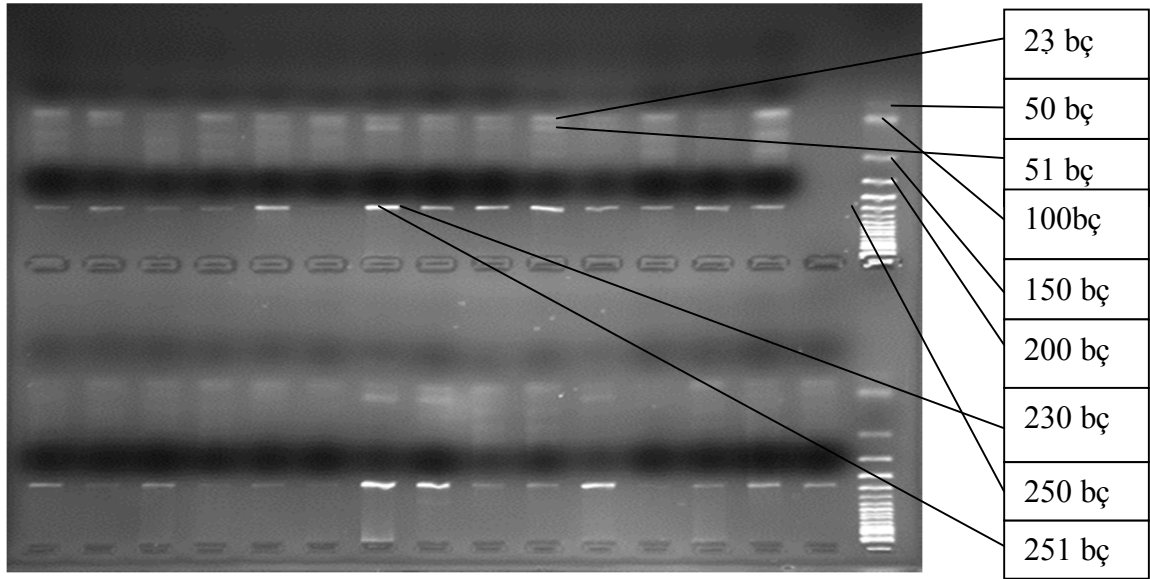
Genotip	Kontrol (n=52)		Hasta (n=44)		Tek değişkenli analizler	Lojistik regresyon	
	Sayı	%	Sayı	%	P	OR	P
GG (referans)	41	78.8	34	77.3	0,523	---	---
GA	11	21.2	10	22.7		1.486	0.519
AA	-	-	-	-		-	-

#### 4.3. TIMP2 (-418) G/C Gen Polimorfizmlerinin PZR ve Enzim Kesimi Sonuçları

TIMP2 (-418) G/C polimorfizmini belirlemek için uygun primerler kullanılarak 304 bç'lik DNA bölgesi PZR yöntemi ile çoğaltıldı (Resim 4.3). Çoğaltılan bu DNA bölgesi Aval restriksiyon endonükleaz enzimiyle muamele edildi. Elde edilen enzim kesim ürünlerini belirlemek için %4'lük agaroz jelde yürütüldü. PZR ürünlerinin Aval restriksiyon endonükleaz enzimiyle muamelesi sonrası bu polimorfizmi heterozigot taşıyan bireylerde (GC) 253, 230,51 ve 23 olmak üzere 4 bant görülürken homozigot G alleli taşıyan bireylerde ise 230, 51 ve 23 olmak üzere 3 bant görüldü. Homozigot C alleli taşıyan bireyler 253 ve 51 olmak üzere iki bant gözlemlendi (Resim 4. 4).

**Resim 4. 3.** TIMP2 (-418) G/C polimorfizmi PZR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü





**Resim 4. 4.** TIMP2 (-418) G/C polimorfizmi kesim ürünlerinin agaroz jel görüntüsü

Hasta grubunu oluşturan bireylerin 18 (%39,1)'inin GG alleli, 14 (%30,4)'ünün GC alleli, 14 (%30,4)'ünün ise CC alleli taşıdığı tespit edildi. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin 20 (%40,8)'sinin GG alleli, 24 (%49,0)'ünün GC alleli, 5 (%10,2)'inin ise CC alleli taşıdığı tespit edildi. Yaptığımız istatistiksel analizler sonucu çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,32$ ). Fakat homozigot CC genotipine sahip bireylerin meme kanserine karşı yatkınlık oluşturduğu bulunmuştur ( $OR=3,719$ ). Sonuçlar Tablo 4. 6'da gösterildi.

Yaş arttıkça hastalık riskinin 401 kat arttığı fakat bunun anlamı olmadığı belirlenmiştir ( $p=0,657$ ). Erkeklerde meme kanseri olma riski kadınlara göre 0,038 daha az olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,003$ ).

**Tablo 4. 4.** TIMP2 (-418) G/C polimorfizmini açısından değerlendirilen bireylerin genotip dağılımları

Genotip	Kontrol (n=49)		Hasta (n=46)		Tek değişkenli analizler P	Lojistik regresyon	
	Sayı	%	Sayı	%		OR	P
GG (referans)	20	40.8	18	39.1	0,32	-	-
GC	24	49.0	14	30.4		0.418	0.185
CC	5	10.2	14	30.4		3.719	0.038

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Proteolitik enzimler olan MMP'ler temel olarak hücre membranındaki ve hücrelerarası matrikste bulunan kolajen, elastin, jelatin ve proteoglikan gibiproteinlerin yıkımında görev alırlar. Hücre büyümesinde, farklılaşmasında, göçünde, apoptozis gibi biyolojik süreçlerde rol almasının yanı sıra son yıllarda yapılan araştırmalarda tümör oluşumu ve metastaz gibi süreçlerinde de görev aldığı bulunmuştur. MMP'ler, hücre dışı matriks bileşenlerini parçalayarak, tümör invazyonunu kolaylaştırdığı böylece metastaz riskini arttırabilmektedir. Örneğin MMP3 promotör bölgesinde 5A polimorfizmi, daha invaziv meme kanser riskiyle bağlantılıdır. MMP7 181G promotör polimorfizminin kolorektal kanser invazyon ve metastazında etkili olduğu gösterilmiştir. Plazminojen aktivasyon inhibitörü PAI-1(-675) 4G5G polimorfik geninin meme kanserinin prognozunda belirteç olarak yardımcı olabileceği önerilmektedir<sup>52</sup>.

TIMP'ler ise MMP enzimlerinin özgül ve doğal inhibitörleri olan proteinlerdir. Öncelikli görevleri MMP'leri baskılamak ve aktivasyonlarını düzenlemektir. MMP ve TIMP'ler arasındaki bu dengenin bozulması patolojik süreçlerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. TIMP proteinlerinde en çok araştırılan TIMP2 gen polimorfizmleri başta prostat kanseri<sup>60</sup> olmak üzere gastrointestinal kanserinde, pankreas kanserinde, kolorektal kanserde<sup>61</sup>, ağız kanserinde<sup>62</sup> ve yumurtalık kanserinde<sup>63</sup> etkili olduğu bulunmuştur.

Srivastava ve arkadaşları TIMP2 (303) C/T ve TIMP2 (-418) G/C, polimorfizmlerinin prostat kanseri üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda TIMP2 (-418) G/C prostat kanserini başlatıcı etkisinin olmadığı fakat geliştirebileceği sonucunu elde etmişlerdir. Ayrıca MMP2 (1306T, 735C) genotip kombinasyonunun prostat kanseri riskini 1,5 kat, TIMP2 (-418G, 303T) genotip kombinasyonunun ise 1,8 kat artırdığını tespit etmişlerdir<sup>64</sup>.

Park ve arkadaşları TIMP2 ve MMP2 spesifik tek nükleotitik polimorfizmlerinin kolorektal kanserinde tümör oluşumu ve biyoloji davranışı üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edememişlerdir<sup>59</sup>.

Wu ve arkadaşları MMP2 ve TIMP2 gen genotiplerinin gastrik kanseri üzerine ilişkilerini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir

sonuç elde etmemelerine rağmen TIMP2 G/G genotipinin serosal invazyonu (OR=1.89, p=0.009), lenf nodu metastazı (OR=2.19, p=0.021), lenfatik invazyon (OR=2.87, p=0.016) ve venöz invazyonu (OR=2.65, p=0.033) ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir<sup>65</sup>.

Bizim çalışma da ise TIMP2 (303) G/A ile TIMP2 (-418) G/C tek nükleotitik değişimler incelenmiştir. Yaptığımız istatistiksel analizler sonucunda çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin genotip dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat fakat heterozigot TIMP2 (303) GA genotipi, meme kanserine yakalanma riskini 1,486 kat (p=0.519), homozigotTIMP2 (-418) C/C genotipinin meme kanserine yakalanma riskini3,719kat arttırdığı bulunmuştur (p=0,519).

Bu çalışma daha çok bireylerler içeren gruplarla tekrarlanması durumunda daha kesin sonuçlar alınacaktır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. Türkiye Marmara Medical Journal. 2008;21(3);282-295.
2. Koç Z, Sağlam Z. Kadınların meme kanseri, koruyucu önlemler ve kendi kendine meme muayenesi ile ilgili bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi ve eğitimin etkinliği. Meme Sağlığı Dergisi. 2009 Cilt: 5 Sayı: 1.
3. Akın M.S. Meme Kanserli Hastalarda Kemik İliği Mikrometastazının Flovositometri Yöntemiyle Belirlenmesi ve Diğer Prognostik Parametrelerle İlişkisi. 2009, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi,137 sayfa, Adana, (Prof. Dr. Berksoy Şahin).
4. Haydaroğlu A, Dubova S, Özsaran Z, Bölükbaşı Y, Yılmaz R, Kapkaç M, Özdedeli E. Ege üniversitesinde meme kanserleri: 3897 Olgunun Değerlendirilmesi. Meme Sağlığı Dergisi. 2005 Cilt:1 Sayı:16.
5. Özkan S, Büyükdoğan M. Meme kanserinde prognostik faktörler: Vakalarımızın retrospektik analizi. Adana Numune eğitim ve Araştırma hastanesi Genel cerrahi kliniği Tıp Araştırmaları Dergisi: 2010: 8 (1) :9-14.
6. Eroğlu C, Eryılmaz MA, Cıvcık S, Gürbüz Z. Meme kanseri risk değerlendirmesi: 5000 olgu uhod number: 1 volume: 20 year: 2010.
7. Efendioğlu M. Menengiomalı Hastalarda Matriks Metalloproteinaz 1 Geni Promotor Bölge Polimorfizminin Sıklık ve İnvazyondaki Rolünün İncelenmesi. 2009, İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 88 sayfa, İstanbul, (Şef. Doç. Dr. İlhan Elmacı).
8. Erkli H, Ersöz E. Matrix metalloproteinases: Effects on dental tissues and caries. Cumhuriyet dent j. 2011;14(3):92-103.
9. Güzel S. Akut Miyokard İnfarktüsünde Serum Matriks Metalloproteinaz-9 Düzeyleri. 2008, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 57 sayfa, İstanbul, (Şef. Uzm. Dr. Güvenç Güvenen).
10. Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis and new aspects of cancer chemotherapy. j. fac. Pharm. 2002; 31 (3): 193-214.
11. Cefle K. Klinik Gelişim, s: 50-59.
12. Özkaya FC, Koçdor H. Ischemia reperfusion and cancer metastasis: Biochemical aspects 2008 : cilt 22, sayı 2, s: 89 – 98.

13. Debeleç-Bütüner B, Kantarcı G. Mutation, dna damage, repair mechanisms and the relation of cancer. Ankara ecz. fak. derg. j. fac. pharm, Ankara 35 (2) 149 - 170 , 2006.
14. Ersin F, Bahar Z. Sağlığı geliştirme modelleri'nin meme kanseri erken tanı davranışlarına etkisi: Bir literatür derlemesi. Meme kanseri erken tanı davranışları 28. Deuhyo ed 2012, 5 (1), 28-38.
15. Akbaş E, Seyrek E, Mutluhan Şenli H, Eras Erdoğan N, Helvacı İ. Investigation of relation between codon 27 beta-2 adrenergic receptor polymorphisms with breast cancer. The journal of breast health. 2011 cilt: 7 • sayı: 1.
16. Kosova F, Arı Z. Adipositokinler ve meme kanseri. F.ü. sağ. bil. derg. cilt : 22, sayı : 6 kasım 2008: 22 (6): 377 – 384.
17. Karabulut B, Göker E, Sezgin VC, Özdemir N, Şanlı UA, rüçhan Uslu R, Sanal S. Is there any relationship between c-erbB-2 expression and others prognostic factors in breast cancer ? Ege tıp dergisi 42 (3): 161 -165, 2003.
18. Aslan FE, Gürkan A. Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi. Meme sağlığı dergisi 2007 cilt: 3 sayı: 263.
19. Karayurt Ö, Zorukoş SN. Meme kanseri riski yüksek olan kadınların yaşadıkları duygular ve bilgi – destek gereksinimlerinin karşılanması dokuz eylül üniversitesi hemşirelik yüksekokulu, cerrahi meme sağlığı dergisi 2008 cilt: 4 sayı: 2.
20. Somunoğlu S. Meme kanseri: Belirtileri ve erken tanıda kullanılan tarama yöntemleri. Fırat sağlık hizmetleri dergisi, cilt 4, sayı:10 (2009).
21. Çelebiler Çavuşoğlu A, Saydam S, Canda T, Sakızlı M. Meme tümör sınıflamasında yenilik çabaları. The journal of breast health 2009 vol: 5 • no: 4.
22. Atalay C. How should be the surgical approach to her2 positive breast cancer? The journal of breast health 2010 vol: 6 • no: 1.
23. Çinçin İ. Hormon Reseptörü Negatif ve Her-2 Negatif Meme Kanseri Hastalarıyla Hormon Reseptörü Negatif ve Her-2 Pozitif Meme Kanseri Hastalarının Demografik, Patolojik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması. 2008, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, 61 Sayfa, Edirne, (Doç. Dr. Hakan Karagöl).
24. Öztürk M. Meme kanserinin genetiği ve risk faktörleri. Meme kanseri sempozyum dizisi no: 54 • aralık 2006; s. 15 – 26.
25. Bahadır F. Östrojen Reseptörü Negatif İnvaziv Meme Karsinomlarının Morfolojik İmmunofenotipik Analizi ve Yeni Fonksiyonel Meme Karsinomu



- Sınıflamasındaki Yeri. 2008, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Uzmanlık tezi, 84 Sayfa, İstanbul, (Şef: Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt).
26. Aydın Özgür M, Şamlı H, Özgöz A, Solak M, Dilek H. Researching p53 gene mutation in breast carcinomas by polymerase chain reaction and enzyme restriction and displaying p53 protein in tissue by immunohistochemical method. The medical journal of Kocatepe 6: 17-22 / Ocak 2006.
27. Koçak S, Çelik I, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meeting reports/ toplantı raporları meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: istanbul 2010 konsensus raporu. The journal of breast health 2011 vol: 7 no: 2.
28. Bozdoğan A, Özçınar B, Özkan Gürdal S, Müslümanoğlu M, İğci A, Keçer M, Özmen V. Evre 1 meme kanserli hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler. The journal of breast health 2010 vol: 6 • no: 3.
29. Ekici E, Utkualp N. Women instructors behaviors towards breast cancer. Meme sağlığı dergisi 2007 cilt: 3 sayı: 3
30. SevinçAİ, Canda AE, Atila K, Canda T, Harmancıoğlu Ö, Saydam S, Koçdor MA, Balcı P. Male breast cancer. a report of 22 cases. Meme sağlığı dergisi 2007 cilt: 3 sayı: 1.
31. Akça T, Altun U, Apaydın D, Polat A, Aydın S. A rare lesion: male breast cancer. Meme sağlığı dergisi 2006 cilt: 2 sayı: 1.
32. Özmen V. Dünya’da ve Türkiye’de meme kanseri. Meme sağlığı dergisi.
33. Yorgancı K, Kaynaroğlu V. Diagnosis and treatment of breast carcinoma in the elderly geriatri. Turkish journal of geriatrics 2 (2): 61-66, 1999.
34. Özmen V. Dünya’da ve Türkiye’de meme kanseri tarama (screening) ve kayıt programları. Meme sağlığı dergisi 2006 cilt: 2 sayı: 2.
35. Özmen V. Meme hastalıkları dernekleri etkinlikleri. The journal of breast health 2010 vol: 6, no: 2.
36. Özmete S. Cerrahi Tedavi Uygulanan Meme Kanserli Hastaların Erken Dönem Sonuçları. 2007, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 72 Sayfa, Adana, (Prof. Dr. Alper Akınoğlu).
37. Evcimik T. Meme Kanserinde Prognostik Faktörlerin Sağkalıma Etkisi. 2008, İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Genel Cerrahi Kliniği, Uzmanlık Tezi, 80 Sayfa, İstanbul, (Şef : Doç. Dr. M. Rafet Yiğitbaşı).

38. Cengiz A. In situ meme kanserinde cerrahi tedavi. Meme kanseri sempozyum dizisi no: 54 • aralık 2006; s. 79 – 85.
39. İlvan Ş. Meme karsinomu patolojisi. Meme kanseri sempozyum dizisi no: 54 ,Aralık 2006; s. 65 – 71.
40. Atalay C, Yılmaz KB, Özaslan C, Altınok M. Adenoid cystic carcinomas of the breast cancer. Meme sağlığı dergisi 2009 cilt: 5 sayı: 1.
41. Pişkin E. Meme kanseri ve kendi kendine meme muayenesi. Bursa sağlık eğitim şube müdürlüğü.
42. Yılmaz M, Seki Z, Gürler H, Çifçi ES. Evaluation of risk factors of breast cancer in women employees in a university. Deuhyo ed 2010, 3(2),65-71.
43. Çandır Ö, Karahan N, Bülbül M, Kılınç F, Başpınar Ş. Ispartada meme kanserli hastalarda brca1 ve brca 2 ekspresyonu. Sdü tıp fak dergisi 2005 :12(2)/50-54.
44. Güllüoğlu BM. Approach to common breast diseases: Risk evaluation and screening strategies for breast cancer. Türk aile hek derg 2008; 12(1): 9-17.
45. Canda T. Meme kanserinde prognostik faktörler. Türk patoloji dergisi 11-2:28-36(1995).
46. Salman MC, Gültekin MA, Taşkiran Ç, Ayhan A. Hormon ve meme. Türk jinekolojik onkoloji dergisi. Haziran 2005, cilt 8, sayı 2, sayfa 37-53.
47. ArıtışY, Akcan A, KöseT, ArtışT, Yılmaz N, Akyıldız H, Ökten T. The correlation among bcl-2, cerb b-2 levels and prognostic factors in the early and locally advanced stage breast cancer. Meme sağlığı dergisi 2006 cilt: 2 sayı: 1.
48. Erel T. Meme kanseri ve hormon replasman tedavisi, ovulasyon induksiyon ajanları ve oral kontraseptiflerin etkileri. Meme kanserisempozyum dizisi no: 54 • aralık 2006; s. 43 – 48.
49. Dağlar G, Yüksek YN, Gözalan U, Doğanay M, Kama NA. Factors that effect overall and disease free survival in breast cancer patients. Meme sağlığı dergisi 2009 cilt: 5 sayı: 12.
50. Erdoğan Ş, Ergin M, Tuncer İ. Meme karsinomunda c-erb2 ekspresyonunun diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılması. Türk patoloji dergisi 18(3-4):59-52(2002 ).
51. Kaya Z. Meme Kanserinde Matris Metalloproteinaz 1 ve 2 Ekspresyonunun Diğer Prognostik Faktörlerle İlişkisi. 2008,Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, Uzmanlık Tezi, 68 Sayfa, İstanbul, (Şef: Dr. Deniz Özcan).

52. Gürocak ÖS, Sözen S, Üre İ, Erdem Ö, Akyol G, Alkibay T. Impact of tissue matrix metalloproteinase and its inhibitors on prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Türk üroloji dergisi*: 34 (2): 149-154, 2008.
53. Erol N. Vascular endothelial growth factor and anti vegf agents. *Ret-vit* 2007;15:özel sayı:35-40.
54. Özcan M. Endometrioid Karsinom Olgularında Pten,  $\beta$ -catenin, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 Ekspresyonunun Rutin Prognostik Parametreler ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi. 2008, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 68 Sayfa, İstanbul, (Şef: Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt).
55. Sağlam F. The role of matrix metalloproteinases in renal diseases doi: 10.5262/tndt.2011.1002.01
56. Kaynar A. Lpa1 ve Lpa2 Reseptör Ekspresyonunu Endometrioid Karsinomlar ve Endometriyal Hiperplazilerde Proliferatif ve Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması. 2008, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 71 Sayfa, Edirne, (Yrd. Doç. Dr. Ufuk Usta).
57. <http://www.google.com.tr/url?sa=t&rct=j&q=t%c4%b1mp%20%20gene&source=web&cd=2&ved=0cfuqfjab&url=http%3a%2f%2fwww.genecards.org%2fcgi-bin%2fcarddisp.pl%3fgene%3dtimp2&ei=tajdt8wgim2khqezv5yncg&usq=afqjcnfuyhyzs0wfbmajrszrrrtiob7jcc>
58. Kısım A. Karaca B. Atmaca H. Ünüvar Pürçü D. Uzunoğlu S. Uslu R. Investigation of fgfr2 gene polymorphism in normal and cancerous tissues of turkish breast cancer patients. *The journal of breast health*. 2011 vol: 7 • no: 1
59. Park ks. Kim sj. Kim kh. Kim jc. Clinical characteristics of timp2, mmp2, and mmp9 gene polymorphisms in colorectal cancer. *J gastroenterol hepatol*. 2011; feb;26(2):391-7
60. Pulukuri S.A. Patibandla S. Patel J. Estes N. and Rao J. Epigenetic inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (timp-2) gene in human prostate tumors, *oncogene*. 2007; August 9; 26(36): 5229–5237.
61. alexandra mj langers, hein w verspaget, daniel w hommes, cornelis fm sier. Single-nucleotide polymorphisms of matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastrointestinal cancer. *World j gastrointestoncol*. 2011; june 15; 3(6): 79-98
62. Ragini D. singh, n. haridas, jayendra b. patel, franky d. shah, shilin n. shukla, pankaj m. shah, prabhudas s. Patel. Matrix metalloproteinases and their inhibitors: Correlation

with invasion and metastasis in oral cancer. *Ind j clin biochem.* (july-sept 2010); 25(3):250–259

63. Yan L. Lin B. Gao L. Gao S. Liu C. Wang C. Wang Y. Zhang S. Iwamori M, Lewis (y). Antigen overexpression increases the expression of mmp-2 and mmp-9 and invasion of human ovarian cancer cells. *Int. j. mol. sci.* 2010; 11, 4441-4451; doi:10.3390/ijms11114441

64. Srivastava P. Ta L. Kapoor R. Mittal RD. Association of promoter polymorphisms in mmp2 and tmp2 with prostate cancer susceptibility in north India. *Arch med res.* 2012 feb;43(2):117-24. epub 2012 feb 26.

65. Wu CY. Wu MS. Chen YJ. Chen CJ. Chen HP. Shun CT. Chen GH. Huang SP. Lin JT. Clinicopathological significance of mmp-2 and tmp-2 genotypes in gastric cancer. *Eur j cancer.* 2007; mar;43(4):799-808. epub 2007 jan 22.

## ÖZGEÇMİŞ

U. Göksen Arslan. 1974 yılında Ardahan'da doğdu.1988 yılında Ankara Bağlum İlköğretim Okulundan ve 1991 yılında Ankara Halide Edip lisesinden mezun oldu. 1992 Konya Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde üniversite eğitimine başladı. 1997 yılında üniversiteden mezun oldu. 1998 yılında Milli Eğitim Bakanlığı kadrosunda öğretmenliğine başladı. 2005 yılında Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda tez dönemi yüksek lisans öğrencisi ve Düzce Anadolu İmam Hatip Lisesinde biyoloji öğretmeni olarak görev yapmaktadır.