

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ ALAN HASTALARIN APOPİTOZİS
MARKERLERİ, TÜMÖR BELİRTEÇLERİ, MİKRO RNA
DÜZEYLERİ İLE KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fehmi KAŞ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi İdris KIRHAN

ŞANLIURFA

2018

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KEMOTERAPİ ALAN HASTALARIN APOPİTOZİS
MARKERLERİ, TÜMÖR BELİRTEÇLERİ, MİKRO RNA
DÜZEYLERİ İLE KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK
GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fehmi KAŞ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi İdris KIRHAN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 29.12.2017 tarih ve 17249 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2018

(Tezin Kabul ve Onay Belgesi)
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Fehmi KAŞ'ın "Kemoterapi Alan Hastaların Apoptozis Markerleri, Tümör Belirteçleri, Mikro RNA Düzeyleri ile Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme Verileri Açısından Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 15./08/2018 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Üye


Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Üye


Dr. Öğr. Üyesi İdris KIRHAN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı


ONAY
15./08/2018
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili
DEKAN


TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin her aşamasında bŸyŸk desteğini gŸrdŸęŸm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrŸbelerinden yararlandığım saygı değer hocalarım Dr. Őęr. Ÿyesi İdris KIRHAN ve Doç. Dr. Hakan BŸYŸKHATİPOęLU'na,

Uzmanlık eğitimim sŸresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Necati YENİCE, Prof. Dr. Tevfık SABUNCU, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOğLU, Doç. Dr. M. Ali EREN, Doç. Dr. İsmail KOYUNCU, Dr. Őęr. Ÿyesi Mehmet Nuri TURAN'a; Endokrinoloji Uzmanı Dr. HŸseyin KARAASLAN ve Endokrinoloji Yan Dal Asistanı Dr. Hatice İNCEBİYİK'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber ęalıŐtığım tŸm değerli asistan doktor arkadaşlarıma, hemŐire ve diğer yardımcı sağlık personelimize, servisimizin vazgeçilmezi Nezif Abi'ye, her aradığım da yakinen ilgilenen ve tez yazma sŸrecinde de yardımlarına baŐvurduğum Sn. Tevrat ZERAY, Sn. Bahar YAŐAR ve Sn. Murat ALKAN'a; poliklinik sekreterimiz Őmer Can'a,

Uzmanlık eğitimim sŸresince en az benim kadar yorulan ve her tŸrlŸ desteğini esirgemeyen değerli eŐim GŸlbahar'a, canımdan birer paręa olan kızlarım Zeynep Arya ve Fatma Arin'e ve son olarak da anneme ve babama sonsuz teŐekkŸrler...

Dr. Fehmi KAŞ

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2. 1. Karsinogenez	4
2.1.1. Protoonkogenler	5
2.1.1.1. Mutasyonlar	5
2.1.1.2. Kromozomal Değişimler	5
2.1.1.3. Gen Amplifikasyonları	5
2.1.2. Tümör Baskılayıcı Genler	6
2.1.3. DNA Onarım Genleri	6
2.1.4. Apoptozisi Düzenleyen Genler	6
2.2. Hücre Döngüsü ve Kontrolü	7
2.3. Kanser ve DNA Hasarı	8
2.3.1. Kanser	8
2.3.2. DNA Hasarı	10
2.3.2.1. DNA Hasarına Neden Olan Etkenler	11
2.3.2.2. DNA Hasarına Hücre Yanıtı	13
2.3.2.3. DNA Onarımı	15
2.3.2.4. DNA Onarım Yetersizliği ve Kanser	15
2.3.2.5. 8-OHdG ve Kanser	16
2.4. Antioksidan Savunma ve Plazma Total Antioksidan Kapasite	16
2.4.1. Antioksidan Savunma	16
2.4.1.1. Doğal Antioksidan Moleküller	17

2.4.1.2. İn Vivo Sentezlenebilen Düşük Molekül Ağırlıklı Antioksidanlar	17
2.4.1.3. Diyetle alınan düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar	17
2.4.1.4. Antioksidan Etkileri Olan İlaçlar	17
2.5. Apopitozis	18
2.5.1. İntrinsik Apopitozis Yolağı	19
2.5.2. Ekstrinsik Apopitozis Yolağı	19
2.5.3. Endoplazmik Retikulum Aracılıklı Apopitozis Yolağı	19
2.6. Mikro RNA'lar (miRNA'lar)	21
2.6.1. miRNA Tanımı	21
2.6.2. miRNA'ların Yapısı ve Keşfi	21
2.6.3. miRNA'ların Oluşumu	22
2.6.4. MikroRNA'ların Adlandırılması ve miRBASE Veritabanı	24
2.6.5. miRNA'ların Fonksiyonu	25
2.7. miRNA ve Kanser	26
2.7.1. P53 Yolağında miRNA'ların Rolü	30
2.7.2. Hücre Dışı Matriksin Bozulması ve Epitelyal Hücreden Mezenşimal Hücreye Geçişinde miRNA'ların Rolü	33
2.7.3. miRNA'ların Aktivitelerinin Kanserde Bozulma Mekanizmaları	34
2.7.3.1. miRNA Ekspresyon Düzeyinin Değişmesi	34
2.7.3.2. miRNA İşlenmesinin Değişmesi	34
2.7.3.3. miRNA-mRNA Eşleşmesini Sağlayan Dizilerde Mutasyonlar	34
2.7.3.4. Kanser Tanısında miRNA'lar	34
2.7.3.5. Kanser Prognozunda miRNA'lar	36
2.7.3.6. Kanser Metastazında miRNA'ların Rolü	36
2.7.3.7. Kanser Tedavisinde MikroRNA'lar	37
2.7.3.8. miR-29a ve Kanser	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Protokolü	39
3.2. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ	86
KAYNAKLAR	87

Şekil-1: Apoptozisin ekstrinsik ve intrinsik yolları	20
Şekil-2: miRNA'ların Biyogenezi, İşlenmesi ve Olgunlaşması	23
Şekil-3: DNA Hasarında Onkogenik ve Tümör Baskılayıcı miRNA'lar	27
Şekil-4: MikroRNA'lar ile farklı aşamalarda kanser progresyonunun düzenlenmesi	28
Şekil-5: Tümör Hücrelerinde, Tümör Baskılayıcı ve Onkogenik Özellik Gösteren miRNA'ların İşlevleri	29
Şekil-6: P53 Fonksiyonu ve miRNA'lar	32
Şekil-7: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları ($p>0,05$)	45
Şekil-8: Hastalar ve kontrol grubu bireylerin yaş ortalamaları karşılaştırılması ($p=0,038$)	45
Şekil-9: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu 8-OHdG düzeyleri	50
Şekil-10: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu M30 düzeyleri	50
Şekil-11: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu M65 düzeyleri	51
Şekil-12: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu total antioksidan status (TAS) ve oksidatif stres indeks (OSİ) düzeyleri	51
Şekil-13: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu Total Oksidatif Status (TOS) düzeyleri	52
Şekil-14: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ölçülen 8-OHdG ile M30 ve M65 arası ilişki ($p<0,05$)	55
Şekil-15: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ve sonrasında ölçülen M30 ile M65 düzeyleri ilişkisi	57
Şekil-16: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların 8-OHdG ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri	59
Şekil-17: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların M30 ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri	60
Şekil-18: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların M65 ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri	60
Şekil-19: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların TAS ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri	61
Şekil-20: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların TOS ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri	61

Şekil-21: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların OSİ ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri	62
Şekil-22: Hasta grubu kemoterapi öncesi miR-29a düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslanması	62
Şekil-23: Hasta grubu kemoterapi sonrası miR-29a düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslanması	63
Şekil-24: Hasta grubu kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası miR-29a düzeylerinin kıyaslanması	64



Tablo-1: Onkojenik veya tümör baskılayıcı miRNA'lar ve bunların doğrudan hedef genleri	25
Tablo-2: Onkogenik ve Tümör Baskılayıcı Özellikteki miRNA'lar	30
Tablo-3: Çalışmaya alınan kanser hastalarının yaş, cinsiyet ve hastalık tanıları	46
Tablo-4: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları ve alacakları kemoterapi protokolleri	47
Tablo-5: Hasta grubunda ölçülen biyokimyasal parametrelerin medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerleri	48
Tablo-6: Biyokimyasal değerlerin hasta grubu kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması	49
Tablo-7: Hasta grubunda cinsiyete göre biyokimyasal değerlerin ortalamalarının karşılaştırılması	53
Tablo-8: Kontrol grubunda biyokimyasal değişkenler arası korelasyonlar	53
Tablo-9: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ölçülen biyokimyasal parametrelerin kendi aralarındaki korelasyonları	54
Tablo-10: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ve sonrası ölçümler arası korelasyonlar	56
Tablo-11: Kontrol grubunda yaş ile biyokimyasal parametreler arası korelasyonlar (tümünde $p>0,05$)	57
Tablo-12: Hasta grubunda yaş ile biyokimyasal parametreler arası korelasyonlar	58
Tablo-13: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (tümünde $p>0,05$)	59
Tablo-14: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (1.)	65
Tablo-15: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (2.)	66
Tablo-16: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (3.)	67
Tablo-17: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (4.)	68

Tablo-18: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (5.)	69
Tablo-19: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (6.)	70
Tablo-20: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (7.)	71
Tablo-21: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (8.)	72
Tablo-22: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (9.)	73
Tablo-23: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (10.)	74
Tablo-24: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (11.)	75
Tablo-25: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (12.)	76
Tablo-26: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması (13.)	77
Tablo-27: Kemoterapiye bağlı toksisite sayı ve oranları	78

Grafik-1: Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri)	9
Grafik-2: Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri)	9



KISALTMALAR ve SİMGELER

DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
miRNA	: Mikro Ribo Nükleik Asit (Mikro RNA)
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
HCC	: Hepatoselüler Kanser
RCC	: Renal Cell Ca (Böbrek Hücreli Karsinom)
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
A	: Adenin
T	: Timin
G	: Guanin
C	: Sitozin
İR	: İyonizan Radyasyon
O	: Oksijen
H	: Hidrojen
OH⁻	: Hidroksil
UV	: Ultraviyole
BER	: Base Excision Repair (Baz Kesip-Çıkartma Onarımı)
NER	: Nucleotide Excision Repair (Nükleotid Kesip-Çıkartma Onarımı)
MER	: Mismatch Eksizyon Repair (Yanlış Eşleşme Onarımı)
8-OHdG	: 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin
CSCs	: Cancer Stem Cell (Kanser Kök Hücresi)
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu
Ca	: Karsinom
VCS	: Vena Cava Superior

ÖZET

Kemoterapi Alan Hastaların Apoptozis Markırları, Tümör Belirteçleri, Mikro RNA Düzeyleri ile Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme Verileri Açısından Değerlendirilmesi

Dr. Fehmi KAŞ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmada kanser tanısı alan ve kemoterapi başlanacak olan hastalarda, oksidatif DNA hasarı belirteçleri, apoptozis markırları ve miRNA düzeylerindeki değişimlerin kontrol grubu ve kemoterapi sonrası düzeyleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Böylece bu markırların kanser etyolojisindeki rolleri ortaya konacaktır. Ayrıca kemoterapi sonrası klinik inceleme, laboratuvar incelemeleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen regresyon oranı ve progresyon oranlarının çalışılacak olan biyokimyasal parametrelerle korele olarak değerlendirilmesi, böylelikle de yeni prognoz belirteçlerinin bulunması amaçlanmıştır.

Metod: Yaptığımız prospektif gözlemsel kesitsel çalışma için Harran Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalına başvuran ve kemoterapi almasına karar verilmiş kanser tanısı almış ve daha önce kemoterapi almamış hastalar seçildi. Hastalardan yazılı ve sözlü onam alındı. Hastalardan kemoterapi öncesinde ve bir sonraki kemoterapi kürü öncesinde kan numuneleri alındı. Kemoterapi sonrası 10. günde toksisite kontrolü için hastalar kontrole çağrıldı. Hastalarda kemoterapi öncesi, kemoterapi sonrası ve kontrol grubu miR-29a ekspresyon düzeyleri, apoptozis markerlerindeki değişim ve oksidatif DNA hasarı belirteçleri karşılaştırıldı. Ayrıca kemoterapiye yanıt da değerlendirilerek, kemoterapinin etkinliği ile ilgili veriler elde edildi. Biyokimyasal belirteçlerin kemoterapi sonuçlarına göre değişimleri belirlendi. Hastalarda kemoterapi sonucu oluşan toksisite bulguları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 34 kanser hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. 20 hastanın kemoterapiye yanıt verdiği ve tümör/metastaz dokusunun radyolojik olarak regrese olduğu, 10 hastanın kitlesinin progrese olduğu, 4 hastanın kitlesinin stabil seyrettiği görüldü. Çalışmaya dahil olan 2 hasta kemoterapileri devam ederken plevral effüzyon, pulmoner emboli ve perikardiyal effüzyon gibi komplikasyonlarla yoğun bakıma yattı ve yoğun bakımda ex oldular.

Çalışmaya alınan hastaların toksisite kontrollerinde %73,5 oranı ile bulantı en sık rastlanan semptomdu. 7 hastada grade 4 nötropeni gelişti ve hastaların kemoterapi dozları azaltıldı.

Çalışmaya alınan 30 hasta ve 27 kontrol grubu bireyin biyokimyasal belirteçleri çalışıldı. Kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası değerler karşılaştırıldığında 8-OHdG düzeyleri kemoterapi sonrasında anlamlı olarak yüksek bulundu. M30 düzeyleri kemoterapi öncesi anlamlı yüksek bulundu. Ancak TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 8-OGdG düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık görülmedi. Ancak M30, M65, TOS ve OSİ düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek olduğu saptandı. TAS değeri ise kontrol grubunda hasta grubuna oranla anlamlı olarak yüksekti.

miR-29a'nın hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede downregüle olduğu saptandı. miR-29a'nın kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Oksidatif DNA hasarı belirteçlerinin kanser tanılı grupta yüksek bulunması, oksidatif DNA hasarının kanser etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. Kanser açısından riskli kişilerde DNA hasarı belirteçlerinin bakılması ve bu belirteçlerin düzeylerin düşürülmesi yönünde önlemlerin alınmasının kanseri önlemede başarılı olabileceği düşünülmektedir. Progresyon, regresyon ve stabil hastalık sonuçlarına sahip gruplarda biyokimyasal belirteçler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta sayısının nispeten az olması nedeniyle anlamlı farklılık bulunmadığını düşünmekteyiz. Daha büyük çaplı çalışmalarda prognoz belirteçlerinin bulunabileceğini düşünmekteyiz. miR-29a downregülasyonu, çalışmamızda bulunan meme kanseri, akciğer kanseri, prostat kanseri, kolon kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde saptandı ve kanser etyolojisinde rol oynadığı kanısına varıldı. miR-29a'nın hedeflediği genler ve etki

mekanizmasında rol oynayan yolların aydınlatılması için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. miR-29a'nın karsinogenezdeki rolü tam olarak aydınlatıldığında kanser tedavisinde önemli bir hedef olabileceği açıktır.

Kemoterapi de DNA hasarına yol açtığı için kemoterapi alan hastaların ikincil kanser gelişimi açısından takibe alınması gerekmektedir. Kemoterapi alan hastaların toksisite açısından değerlendirilmeleri tedavi başarısında ve hasta mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: mikro RNA, miRNA, apoptozis, DNA hasarı, kanser, metastaz, prognoz, kemoterapi, miR-29a



ABSTRACT

Assessment of Apoptosis Markers, Tumor Markers, MicroRNA Levels, Clinical, Laboratory and Radiological Imaging Data of Patients Taking Chemotherapy Patients

Fehmi KAS, MD

Specialty Thesis, Department of Internal Medicine

Objective: The objective of this study was to compare the oxidative DNA damage markers, apoptosis markers and changes in miRNA levels in patients diagnosed with cancer and will start chemotherapy with the control group and post chemotherapy levels. Thus, the roles of these markers in cancer etiology will be presented. The objective was also to evaluate regression ratio and progression ratios which can be detected through post-chemotherapy clinical inspection, laboratory inspections and radiological imaging methods in correlation with the biochemical parameters to be studied and thus finding the new prognosis markers.

Method: Patients who referred to Harran University Oncology Department and decided to take chemotherapy and didn't have chemotherapy were chosen for the prospective observational cross sectional study. Written and verbal consent was taken from the patients. Blood samples were taken from the patients before the chemotherapy and before the next chemotherapy cure. Patients were called for toxicity control on the 10th day after the chemotherapy. Pre-chemotherapy, post-chemotherapy and control group miR-29a expression levels, change in apoptosis markers and oxidative DNA damage markers were compared for the patients. Data on the efficiency of chemotherapy was acquired by also evaluating the response to chemotherapy. The changes of biochemical markers were determined based on chemotherapy results. Toxicity findings occurring due to chemotherapy in patients were recorded.

Findings: 34 cancer patients and 28 healthy control group participants were included in the study. It was observed that 20 patients responded to chemotherapy and had radiologically regressed tumor/metastasis tissue, the masses of 10 patients progressed and masses of 4 patients had a stabile course. While their chemotherapy was continuing, two patients participating the study were hospitalized in intensive care unit with complications such as pleural effusion,

pulmonary embolism and pericardial effusion and died in the intensive care unit.

Nausea was the most common symptom with a ratio of 73.5% in the toxicity controls of the patients participating the study. Grade 4 neutropenia developed in seven patients and the chemotherapy doses of the patients were lowered.

Biochemical markers were studied for the 30 patients and 27 control group participants included in the study. When pre and post chemotherapy values were compared, 8-OHdG levels were found significantly high after chemotherapy. M30 levels were found significantly high before chemotherapy. But no statistically significant difference was detected between pre and post chemotherapy TAS, TOS and OSI values. When patient group was compared to the control group, a significant difference was not observed in 8-OGdG levels. But M30, M65, TOS and OSI levels were detected significantly higher in the patient group compared to the control group. TAS value was significantly higher in the control group compared to the patient group.

miR-29a was detected to be statistically significantly downregulated in the patient group compared to the control group. A statistically significant difference was not detected among pre and post chemotherapy values of miR-29a.

Result: High oxidative DNA damage markers found high in cancer diagnosed group demonstrates that oxidative DNA damage plays role in cancer etiology. It is considered that checking DNA damage markers and taking precautions to lower the levels of these markers in individuals with cancer risk would be successful for preventing cancer. No significant difference was detected among biochemical markers in groups with progression, regression and stable disease results. We think that the lack of a significant difference was due to the relatively low number of patients. We think that there may be prognosis markers can be found in larger studies. miR-29a downregulation was detected in different cancer types such as breast, lung, prostate and colon cancer and considered to have a role in cancer etiology. Larger studies are required to clarify the genes targeted by miR-29a and the pathways playing role in the effect mechanism. When the role of miR-29a's role in carcinogenesis is completely clarified, it is obvious that it may become an important target in cancer treatment.

As chemotherapy also causes DNA damage, patients taking chemotherapy should be followed-up for secondary cancer occurrence. Evaluation of patients taking chemotherapy for toxicity is quite important for the success of the treatment and decreasing patient mortality and morbidity.

Key Words: micro RNA, miRNA, apoptosis, DNA, injury, damage, cancer, metastasis, prognosis, chemotherapy, miR-29a



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, kontrolsüz ve sınırsız büyüme potansiyeli kazanmış hücrelerin çoğalarak meydana getirdiği bir hastalıktır. Vücutta çeşitli doku ve organları tutar, tuttuğu organa göre de farklı bulgular verir. Bazı hastalarda aynı anda birden fazla kanser türü bulunabilmektedir. Kanserlerin çeşitli histolojik tipleri vardır ve bu histolojik tiplerin metastaz yapma, invazyon, komplikasyon oluşturma potansiyelleri ve tedaviye yanıtları birbirinden farklıdır. Dolayısıyla da prognozları ve mortalite oranları da farklıdır. Hatta aynı kanser türünün farklı hastalardaki tedaviye yanıtı da farklı olabilmektedir. Bunda genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmekte ve yapılan çalışmalarla da kanıtlanmaktadır.

Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi seçenekler uzun zamandır mevcut olup, farklı tedavi alternatifleri üzerinde yıllardır çalışılmaktadır. Gen tedavisinin de ilerde bir seçenek olması muhtemeldir.

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçlar ve radyoterapi bir yandan tümör hücrelerini tahrip ederken diğer yandan sağlıklı hücrelerin genetik yapısında da hasara neden olabilirler. Radyoterapi ve kemoterapinin kısa dönemde ve uzun dönemde çeşitli yan etkileri bulunmakla beraber geç dönem yan etkilerinden en önemlisi ikincil tümör gelişimidir (1).

Bazı kemoterapötik ilaçlar sitotoksik etkilerini DNA zincir kırıkları oluşturmak suretiyle gösterirler (2, 3). Normal şartlarda bu tip hasarlar DNA onarım sistemleri tarafından onarılır. Ancak DNA onarımında görevli olan proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar oluşmuşsa, DNA onarımı tam olarak yapılamayacaktır. DNA onarım genlerinin fonksiyonel kaybı protoonkogenler ve tümör supresor genlerde de mutasyon hızının artmasına neden olur. Bazı kanser türlerinde DNA onarım yetersizliğinin önemli rol oynadığı (4-5), çeşitli kemoterapi ajanlarının DNA onarım mekanizmalarını baskıladığı gösterilmiştir (6). DNA onarım genlerinde görülen bu değişikliklerin, DNA onarım fonksiyonuna etki ederek insanların hastalıklara yatkın olmasında önemli rol oynadıkları tespit edilmiştir. DNA hasarı ve DNA onarım yetersizliği kanser gelişimi için önemli birer risk faktörüdürler (7).

Oksidan/antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin kanser oluşumu ve kanserin ilerlemesinde önemli bir faktör olduğu kabul edilmektedir (8). Antioksidanlar, serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumunu engelleyerek veya daha önce oluşmuş SOR'ni inaktive ederek

oksidatif hasarı önlerler veya azaltırlar. Plazmada bulunan vitamin C, vitamin E, bilirubin, ürik asit ve tiyoller ekstrasellüler antioksidan savunmada görevli moleküllerden bazılarıdır. Fizyolojik şartlarda oksidan ve antioksidan sistemler arasında bir denge mevcutken patolojik durumlarda bu denge antioksidan mekanizmalar lehine bozulur. Oksidatif stresin giderek artmasıyla antioksidan mekanizmalar yetersiz kalır ve hedef moleküllerin oksidatif hasara duyarlılığı artar (9).

Günümüzde kanser araştırmalarında tek bir genin incelenmesi yerine, gen ekspresyonlarının analiz edilmesi tanı açısından önem kazanmıştır. Farklı tümör dokularının gen ekspresyon analizi sonucu gen ekspresyon profillerinin karşılaştırılmasıyla moleküler bir sınıflama yöntemi geliştirilmiştir. Gen ekspresyon profilleri sayesinde tümörler birbirinden ayrılarak sınıflandırabilmektedir. Bu sayede hastalığın klinik süreci ya da tedaviye vereceği yanıt konusunda bilgi sahibi olunabilmektedir.

miRNA'lar, yaklaşık 22 nükleotid büyüklüğünde, RNA kodlamayan, çoğunlukla gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel modifikasyonunda görev alan ve tüm ökaryotik hücrelerde bulunan moleküllerdir (10).

Fonksiyonel analizler sonucu birçok kanser türünde, ekspresyonu azalan miRNA'ların "tümör baskılayıcı" özellik gösterdiği ve genellikle onkogenlerin transkriptlerini hedeflediği; ekspresyonu artan miRNA'ların ise "onkogenik" özellik gösterdiği ve tümör baskılayıcı genlerin transkriptlerini hedeflediği sonucuna varılmıştır (12-15).

miRNA ekspresyon profilleri, tümörün tedaviye vereceği cevabın önceden tahmin edilmesinde kullanılabilir. Ayrıca miRNA ekspresyon profilleri hastaların alt tiplendirilmesinde ve hastanın alternatif tedavi yöntemleri için uygun olup olmadığının saptanmasında da fayda sağlayabilmektedir (11). Elde edilen sonuçlar ışığında seçilen miRNA biyobelirteçlerinin kanser metastazında rolünün ortaya çıkarılması ile kanda dolaşan tümör hücrelerinin belirlenmesinde kullanılabilirliğinin mümkün olacağı, ülkemizde de yaygın olarak görülen ve mortalite oranı yüksek olan meme kanseri, akciğer kanseri ve prostat kanserleri ile mücadelede önemli bir yere sahip olan erken tanı yöntemlerinin geliştirmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kanser tanısı alan ve kemoterapi başlanması planlanan hastalarda, kemoterapi sonrası oluşan DNA hasarı düzeyi, apoptozis markırlarındaki değişim ve miRNA düzeylerindeki değişim kemoterapi öncesi düzeyleri ile kıyaslanarak kemoterapinin söz konusu parametrelere etkisinin

saptanması amaçlanmıştır. Söz konusu parametrelerin sağlıklı kontrol grubunda da düzeyleri saptanarak kontrol grubu ile kanser tanılı hastaların verileri de karşılaştırılacaktır. Ayrıca kemoterapi sonrası klinik inceleme, laboratuvar incelemesi ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanabilen remisyon oranı, progresyon oranı, regresyon oranı, primer tümör veya metastatik kitle boyutlarının değerlendirilmesi ve böylelikle yeni prognoz belirteçleri ile tedaviye yanıt hakkında öngördürücü parametreler bulunması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Karsinogenez

Sağlıklı normal bir hücrenin premalign potansiyele sahip bir hücreye dönüşmesi olayına karsinogenez denir. Bu dönüşümde; hücrenin büyümesini, hayatta kalmasını, hareket kabiliyetini, anjiogenezisini ve hücre döngüsünün kontrolünü düzenleyen moleküllerin salgılanmasının yanında bir dizi genetik ve epigenetik değişiklik rol oynar (16).

Kanser çeşitli faktörlerce oluşturulan genetik bir hasar sonucu, normal büyüme ve farklılaşmayı sağlayan mekanizmalar üzerindeki kontrolün kaybolması nedeniyle değişime uğramış bir hücrenin kontrolsüz ve sınırsız çoğalması sonucu gelişen bir hastalıktır. Tümörün oluşumu için genetik hasara uğramış ve anormal çoğalmaya başlamış tek bir hücre yeterlidir (17).

Tek bir genin mutasyonu kanser oluşumu için yeterli değildir. Birçok kanser türü yıllar boyunca biriken çok sayıda mutasyon sonucu gelişmektedir (18). Karsinogenezde birinci basamağı oluşturan genetik hasar kalıtsal olabileceği gibi, çevresel etkenler (kimyasal karsinojenler, iyonizan radyasyon, ultraviyole, virüsler) nedeniyle sonradan edinilmiş de olabilir (19).

Hücre siklusu ve DNA hasarının onarımında görev alan proteinleri kodlayan bazı kritik genlerde oluşan değişimler kansere neden olur. Bu genler dört başlıkta toplanabilir (19) :

- A- Protoonkogenler
- B- Tümör baskılayıcı genler
- C- DNA onarım genleri
- D- Apoptozisi düzenleyen genler

2.1.1. Protoonkogenler

Protoonkogenler hücrelerin normal büyüme ve farklılaşmasında rol oynayan büyüme faktörleri ile bu büyüme faktörlerinin sinyal iletiminde yer alan proteinleri (reseptörler, sitoplazmik proteinler ve nükleusta yer alan transkripsiyon faktörleri) kodlayan genlerdir. Bu genler mutasyon, amplifikasyon, kromozomal translokasyon gibi mekanizmalarla değişime uğrayarak karsinojenik form olan onkogenlere dönüşürler. Onkogenler hücrenin malign transformasyonuna yol açan proteinlerin sentezinden sorumludur. Protoonkogenlerin onkogenlere dönüşümü sonucunda büyüme faktörlerinin üretimi artmakta, hücre bölünmesi üzerindeki kontrol kaybolmakta, hücre membranında büyüme faktörleri uyarısı ile başlayıp nükleusa ulaşan sinyal ileti sistemi kontrolsüz uyarılmakta, nükleusta transkripsiyon faktörlerinin sentezi artmakta ve hücre kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya devam etmektedir (19).

Protoonkogenlerin iki allelinden sadece birinde mutasyon olması bile karsinogenezin indüklenmesi için yeterlidir (18) . Protoonkogenler mutasyonlar, kromozomal değişimler ve gen amplifikasyonları gibi olaylar sonucu onkogenlere dönüşürler.

2.1.1.1. Mutasyonlar

DNA üzerindeki tek bir bazın değişmesi, eksilmesi veya baz eklenmesi ile ortaya çıkan nokta mutasyonları en sık görülen değişim türüdür. En iyi bilinen örneği ras protoonkogeninin nokta mutasyon sonucu sürekli aktif olan ras onkogenine dönüşmesidir (20).

2.1.1.2. Kromozomal Değişimler

Kromozomal translokasyonlar veya delesyonlar nedeni ile kromozom yapısının yeniden düzenlenmesi suretiyle oluşur. KML'de Philadelphia kromozomunda 9. ve 22. kromozomlar karşılıklı olarak yer değiştirmiştir (19).

2.1.1.3. Gen Amplifikasyonları

Bir genin çok sayıda kopyasının yapılmasıyla oluşur. Meme kanseri, mide kanseri ve mesane kanserlerinde erb-B2 geninin amplifiye olduğu saptanmıştır (21, 22) .

2.1.2. Tümör Baskılayıcı Genler

Büyüme faktörlerinin oluşturdukları sinyallere benzer olarak, büyümeyi baskılayıcı sinyaller de hücre dışından kaynaklanırlar. Büyümeyi baskılayıcı sinyaller hücre yüzey reseptörleri tarafından alınır, sitoplazmik sinyal ileti proteinleri ile nükleusa iletilir ve nükleusta bulunan çeşitli transkripsiyon faktörlerinin aktiviteleri bu etki ile düzenlenir. Tümör baskılayıcı genler normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümünü engelleyen genlerdir. Kanserde tümör baskılayıcı genler kaybedilmiş, susturulmuş veya inaktive edilmiş durumdadırlar (19).

İlk tanımlanan tümör baskılayıcı gen retinoblastoma (Rb) genidir (23). Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde etkili bir diğer tümör baskılayıcı gen p53 genidir. Bu genin inaktivasyonu kanserle sonuçlanmaktadır. İnsan tümörlerinin yaklaşık yarısında mutasyona uğramış p53 geni bulunmaktadır. Tümör oluşumu için p53 geninin her iki allelinin de mutasyona uğramış olması gerekir. İnaktif p53 geni içeren hücrelerin proliferasyon potansiyeli sınırsız bir şekilde artmaktadır. p53 geninin inaktivasyonu birçok kanser türü ile ilişkili bulunmuştur (24).

Tümör süpresör genler ve protoonkogenler bir kaç koşulun birlikte ve paralel etkisiyle mutasyonlara maruz kalarak tümör oluşumuna yol açarlar. Bu nedenle de tümörlerin oluşumu uzun yıllar gerektiren bir süreç içerisinde gerçekleşir (25).

2.1.3. DNA Onarım Genleri

DNA onarım genleri, DNA hasarının onarımından ve genomik bütünlüğün sağlanmasından sorumludur. DNA onarım genlerinin fonksiyonel kaybı protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler de dahil olmak üzere pek çok gende mutasyonların artmasına neden olmaktadır (19).

2.1.4. Apoptozisi Düzenleyen Genler

Apoptozis yaşamsal fonksiyonunu yitiren hücrelerin elimine edilmesinde görev alan fizyolojik bir mekanizmadır. Apoptozis sürecinde rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki defektler karsinogenezde son derece kritik önem taşırlar. DNA üzerinde hasar oluştuğunda hasar hafif ise onarılabilir ancak hasar çok yüksek ise hücre apoptozise yönlendirilir. Bu yolda p53 proteini görev yapar (19).

2.2. Hücre Döngüsü ve Kontrolü

Bir hücrenin bölünme ya da bölünmeme kararı organizma için son derece önemlidir. Hücre bölünmesini sınırlayan düzenleyici mekanizmalar bozulduğunda, hücreler düzensiz ve kontrolsüz bölünmeye gider ve kanser oluşur (26).

Ökaryotik organizmalarda protoonkogenler tarafından kodlanan büyüme faktörleri ve sitokinler gibi hücre dışı sinyaller ile düzenlenen hücre döngüsü dört farklı evreden oluşur (27).

G1 Fazı: Hücresel fonksiyonlar için gerekli olan sitoplazmik elementlerin ve RNA sentezinin yapıldığı evredir.

S Fazı: DNA sentezinin yapıldığı ve nükleusta bulunan DNA miktarının iki katına çıktığı evredir.

G2 Fazı: Bu fazda yeni proteinler sentezlenir. Hücre büyüklüğü bu fazda yaklaşık iki katında çıkar. Bu evrede DNA sentezi yoktur.

M Fazı: Bu evrede ana nükleer kılıf çatlar, eş kromozomlar hücrenin iki zıt kutbuna çekilir, sitokineze birlikte iki yavru hücre oluşur.

G1, S ve G2 fazları hep birlikte hücre döngüsünün interfaz bölümünü oluşturmaktadır (27).

Hücrelerin çoğunda, hücre döngüsünün farklı evreleri belirli kontrol noktaları tarafından düzenlenir. Bu kontrol noktaları hasarlı DNA'nın kopyalanmasını engeller, hücreye onarım için zaman kazandırır ya da hasarlı hücrenin apoptozisle ortadan kaldırılmasını sağlar. Hücre döngüsü G1 kısıtlama noktası, G1/S döngüye giriş ve G2/M ilerleme noktası gibi üç farklı noktada denetlenir (27). Hücre döngüsünün zamanlaması ve ilerlemesi hücresel sinyallere yanıt olarak aktiviteleri değişen bir protein kinaz ailesi tarafından kontrol edilir (26). Hücre döngüsünün kontrol noktaları hücre dışı büyüme faktörlerinin etkisi altındadır. Büyüme faktörlerinin yokluğunda hücreler kontrol noktalarını geçemez (28).

G1 fazından S fazına geçişte CDK2, CDK4, CDK6, siklin-D ve siklin-E görev alır. Özellikle CDK2, CDK4, CDK 6' nın siklin-D1, siklin-D2 ve siklin-D3 ile oluşturduğu bileşik G1 fazının sınırlanma noktasında çok önemli role sahiptir. D tipi siklinlerin spesifik antikorlar ile bloke edilmesi hücrenin S fazına geçişini engellerken, D tipi siklinlerin aşırı ekspresyonu ise hücrenin G1 fazından S fazına geçişini hızlandırır (29, 30).

Siklin- E, G1 fazının sonraki döneminde CDK2/siklin E bileşimini yaparak G1'den S'ye geçişi sağlar ve DNA sentezini başlatır. CDK2/siklin-A DNA sentezini başlatır ve S döneminin ilerlemesini sağlar. CDK1/siklin-B ise G2'den M'ye geçişi sağlar (31).

Hücre proliferasyonu sadece büyüme faktörlerince değil, aynı zamanda hücre döngüsünü engelleyen sinyaller tarafından da düzenlenir. DNA'yı hasara uğratan etkenler hücre döngüsünü durdurur ve hasar tamir edilmeye çalışılır (31).

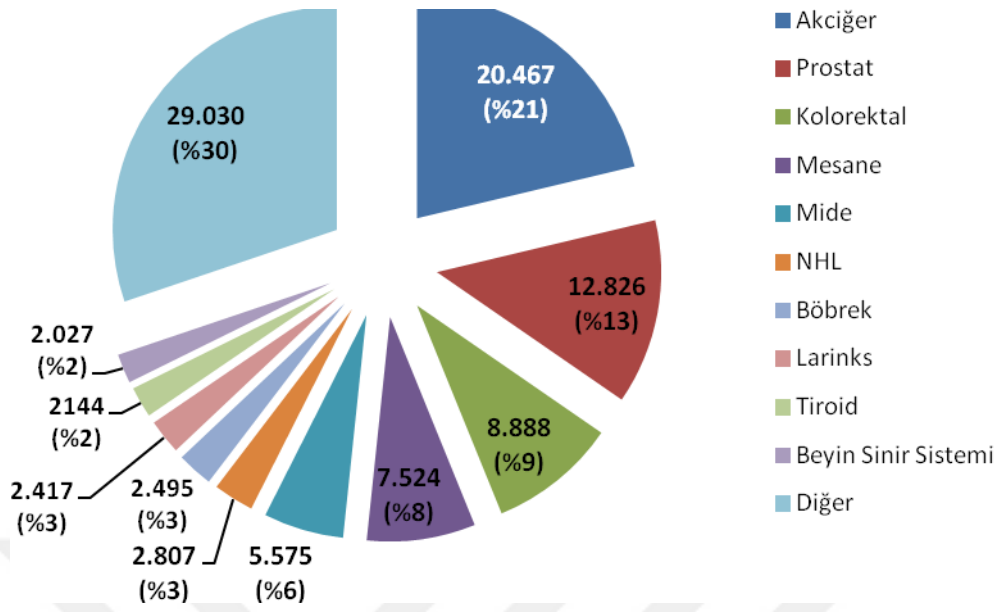
2.3. Kanser ve DNA Hasarı

2.3.1. Kanser

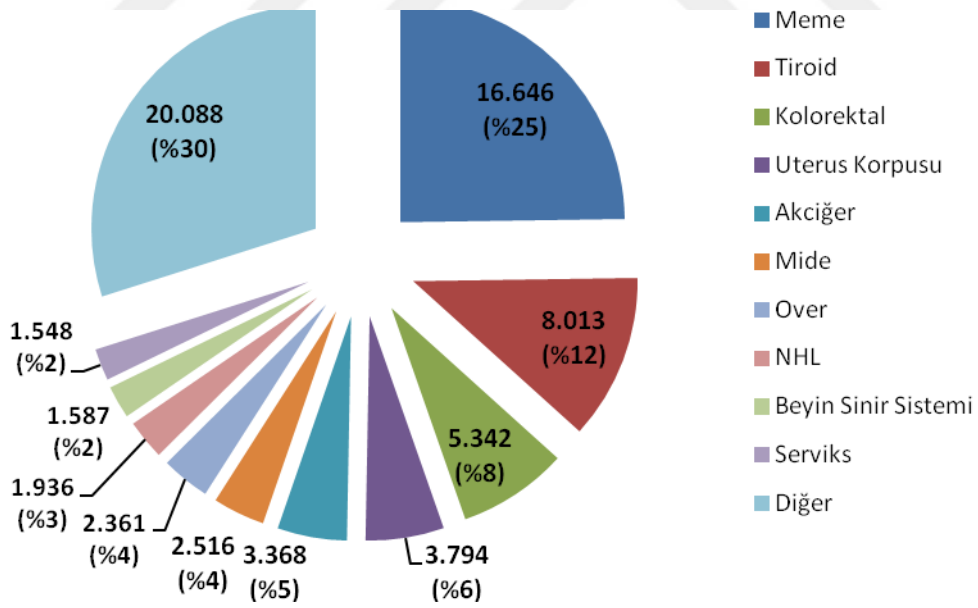
Kanser beraberinde getirdiği sağlık sorunlarının yanı sıra, maddi ve manevi yönden uzun süreli ciddi mücadele gerektiren bir hastalıktır. Dünyada her yıl 14 milyon kişinin yakalandığı ve 8,2 milyon kişinin ölümüne sebep olan kanser; yaş, cinsiyet, dil, din, ırk ayırımı yapmaksızın tüm insanları etkileyebilmektedir. Kanserde bu hızlı artış devam ettiği takdirde, 2030 yılında yaklaşık 22 milyon yeni vakanın ortaya çıkması öngörülmektedir (33).

Kanser tüm dünyada en önemli ölüm nedeni olmakla birlikte kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %30'u önlenmektedir. En sık görülen kanser türleri kadında ve erkekte farklılık göstermektedir. Tüm dünyada kanser vakalarının artışına paralel olarak kanser ölümlerinin de artmaya devam edeceği ve 2030 yılında yaklaşık 12 milyon ölümün kanser nedeniyle olacağı tahmin edilmektedir (32).

Türkiye'de yılda 163.500 civarında yeni kanser vakası teşhis edilmektedir. Bu da bir günde 450 yeni kanser vakası anlamına gelmektedir. Erkeklerde en sık görülen kanserler akciğer ve prostat kanseri iken tütüne bağlı kanserler erkeklerde önemini korumaya devam etmektedir. Kadınlarda en sık görülen meme kanseridir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda bağırsak (kolorektal) kanseri üçüncü en sık görülen kanser türüdür (33).



Grafik-1: Erkeklerde En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri) (33).



Grafik-2: Kadınlarda En Sık Görülen Kanserlerin Toplam Sayısı ve Yüzde Dağılımları (2015 yılı verileri) (33).

Türkiye, Cumhuriyet dönemi boyunca epidemiyolojik dönüşüm yaşamıştır. Sıklıkla görülen ve ölüme en çok neden olan hastalıklar önceleri enfeksiyon hastalıkları iken, temel ölüm ve hastalık nedenlerinde enfeksiyon hastalıklarından kanserler ve kronik hastalıklara doğru bir

kayma görülmüştür. 2015 yılı itibarıyla ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde kansere bağlı ölümlerin tüm ölümlerin yaklaşık %20 civarını oluşturduğu görülmektedir (33-34). Nazofarinks, bronş ve akciğerin malign tümörleri erkeklerde 20.388 kişi ile ölüme en fazla neden olurken, kadınlarda ise meme kanseri 3.853 kişi ile en yüksek sayıda ölüme neden olmuştur (33).

Ülkemizde ulusal düzeyde 2020-2030 yılları için kansere bağlı gerçekleşmesi beklenen ölüm sayıları erkekler için 2020 yılında 61.076 ve 2030 yılında 89.117 olarak tahmin edilmektedir. Kadınlarda, kansere bağlı gerçekleşmesi beklenen ölüm sayıları ise 2020 yılı için 31.099 ve 2030 yılı için 39.094 olarak tahmin edilmektedir (32). Bu da kanserin ne denli önemli ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

2.3.2. DNA Hasarı

Genetik bilginin sonraki nesillere sağlıklı olarak aktarılabilmesi için DNA yapısının korunması son derece önemlidir. Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde, ekzojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler ‘DNA hasarı’ olarak adlandırılır. DNA hasarı hücrede hasarla başa çıkabilecek hücresel olayları veya bunu gerçekleştiriyorsa apoptozisi başlatacak bir çok hücresel olayı tetikler (35).

DNA’ya hasar veren endojen veya eksojen faktörler sonucu DNA daki hasar tek sarmal kırığı, çift sarmal kırığı, uygun baz eşleşmesinin olmaması (mismatch), baz ve şekerin kimyasal modifikasyonu gibi şekillerde olabilmektedir (36-37). DNA hasarı replikasyon sırasında onarılamazsa mutasyonlara ve genomik kararsızlığa neden olur. DNA’da birçok özgün değişimi içine alan genomik kararsızlık, hem kanserin hem de yaşlanmanın etyolojisinde yer almaktadır (40).

Hücre, DNA hasarlarına karşı çeşitli metabolik yollar ile cevap verir. Dinamik bir yapıya sahip olan DNA molekülü, onarılabilen tek biyomolekül olması bakımından önemlidir (38-39).

2.3.2.1. DNA Hasarına Neden Olan Etkenler

A) Spontan Hasarlar

Yanlış Eşleşme: DNA metabolizması sırasında oluşan DNA hasarının en önemli nedeni DNA sentezi sırasında bazların yanlış eşleşmesidir. DNA replikasyonu sırasında normalde A:T, G:C bazlarının eşleşmesi gerekirken, 1/10.000 oranında bazların yanlış eşleşmesi görülebilmektedir. DNA sentezi sırasında yanlış eşleşmeler olabildiği gibi onarım işlemleri sırasında da yanlış baz eşleşmeleri olabilmektedir (41).

Bazların Kimyasal Yapılarının Değişmesi: Pürin ve pirimidin bazları ketoenol tautomerizmi ve deaminasyon sonucu kendiliğinden değişime uğrayabilirler (41).

Baz Kaybı: DNA yapısında bulunan pürin ve pirimidin bazlarının termal dayanıklılığına bağlı olarak hidrolitik baz kaybı olur ve sonuçta pürin veya pirimidinleri uzaklaştırılmış bölgeler meydana gelir. Baz kaybı DNA replikasyonunu etkileyeceği gibi pürin veya pirimidinleri uzaklaştırılmış bölgede 3' fosfodiester bağının kolaylıkla hidroliz olmasıyla DNA zincir kırıkları da oluşabilir (42).

Oksidatif Hasar: Hücresel DNA serbest oksijen radikalleri (SOR) tarafından hasara uğratılır. SOR hücresel solunum, hücre yaralanması, fagositoz ve bazı enzimatik reaksiyonlar sırasında endojen olarak üretilebildiği gibi, çeşitli kimyasallar, hava kirliliği sigara dumanı ve iyonizan radyasyon (IR) gibi çevresel faktörler tarafından da oluşturulabilmektedir. SOR, DNA yapısındaki deoksiriboz-fosfat iskeletinde hasarlara, pürin ve pirimidin bazlarının spesifik modifikasyonuna ve DNA ile protein arasında çapraz bağların oluşumuna neden olur (43-45). DNA bazlarından guaninin oksidatif modifikasyonu sonucu oluşan 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ile karsinogenez arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğu öne sürülmüştür (46). 8-OHdG güçlü bir mutajen olup, DNA replikasyonu sırasında sitozin yerine adeninle eşleşerek G→T mutasyonuna neden olur. Bu baz değişimi mutasyona uğramış protoonkogenler ve tümör supresör genlerde sıklıkla görülmektedir (62-64).

Tüm serbest radikaller organik bileşikler ile ekleme veya çıkarma reaksiyonu gerçekleştirirler. Hidroksil radikali pürin ve pirimidin bazlarının çift bağlarına bağlanır (59). SOR, diğer moleküllerin yanı sıra, DNA üzerinde okside baz lezyonları, abazik bölgeler ve tek veya çift

zincir kırıklarına neden olmaktadır (60).

Kalıcı oksidatif DNA hasarı sinyal yollarını gen ekspresyonu aşamasında değişikliğe uğratabilir; transkripsiyonu tetikleyebilir veya transkripsiyona engel olabilir; replikasyon hatalarına ve genom kararsızlığına neden olabilir. Hücrelerde oksidatif DNA lezyonları, tamir mekanizmalarında rol alan enzimlerdeki hasarlar veya bu enzimlerin aktivitelerindeki azalmalar onarılmadığı takdirde genom kararsızlığını artıran mutasyonlara neden olmaktadır (61).

B) Ekzojen (çevresel) Hasarlar

Fiziksel Ajanlar: DNA hasarına yol açan fiziksel ajanlar iyonize radyasyon (IR) ve ultraviyole (UV).

İyonizan Radyasyon: IR'nin hücre üzerine etkisi iki şekilde olabilir. IR sonucu açığa çıkan enerji doğrudan DNA ile etkileşime girebileceği gibi bu enerji sonucu uyarılan bir takım moleküllerin DNA'ya etkisi sonucu da DNA hasarı oluşabilir (47). IR etkisiyle, DNA'yı çevreleyen suyun O-H bağlarının hidrolitik ayrılmasıyla oluşan hidroksil radikali (OH^\ominus) DNA ile etkileşir. Sonuçta baz hasarı ve zincir kırıkları meydana gelir. Bazların yanlış eşleşmesi sonucu nokta mutasyonları meydana gelir (48). Diğer yandan IR doğrudan zincir kırıkları oluşturmak yoluyla da replikasyonu durdurabilir (49).

Ultraviyole: 240-400 nm dalga boyunda olan UV ışınları DNA üzerinde iki tip hasar oluşturabilir. Bu hasarlar:

a) **Pirimidin dimerlerinin oluşumu:** UV ışınlarına maruz kalan DNA'da komşu pirimidinler arasında kovalent bağlar oluşur. Bu şekilde en sık siklobütan pirimidin dimerleri oluşmaktadır (26).

b) **DNA çapraz bağları ve zincir kırıkları:** UV ışınları DNA ile protein arasında ve daha az olmak üzere DNA ile DNA arasında çapraz bağlarının oluşumuna neden olur (42, 50). Ayrıca UV'ye maruz kalan DNA'da zincir kırıkları olduğu bilinmektedir (42).

Kimyasal Ajanlar: DNA hasarına yol açan kimyasal ajanlar alkilleyici maddeler, çapraz bağlayıcılar ve Faz I reaksiyonları ile elektrofilik reaktanlara metabolize edilen kimyasal maddelerdir.

a) **Alkilleyici Maddeler:** Çevresel mutajen ve karsinojenlerin en geniş grubu olup, pek çoğu kanser tedavisinde kullanılmaktadır (42).

b) **Çapraz Bağlayıcılar:** Nitröz asit, mitomisin, nitrojen mustard, kükürt mustard, çeşitli platinyum türevleri, diamino diklorid, fotoaktive olmuş psoralenler DNA üzerinde zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluştururlar. Sisplatin ve alkilleyici ajanlar gibi kemoterapötik ilaçlar DNA'da çift zincir kırıklarına ve zincir içi çapraz bağların oluşumuna neden olmaktadır (39). Çapraz bağlar oluştuğunda zincirler ayrılamaz, sonuç olarak replikasyon ve transkripsiyon durur (42).

Elektrofilik reaktanlara metabolize edilen kimyasallar: Ksenobiyotik olarak tanımlanan polar olmayan moleküller insan hücrelerinde metabolize edilerek suda çözünebilen daha polar moleküllere dönüştürülüp, idrarla atılırlar. Bu maddeler mikrozomal sitokrom P450 sistemi ile metabolize olurken epoksitlere dönüşerek elektrofilik özellik kazanırlar ve DNA üzerindeki nükleofilik merkezlerle etkileşirler. Aromatik aminler (N-2 asetil 2-aminofluoran), polisiklik aromatik hidrokarbonlar (benzopren), bazı toksinler (aflatoksin), bazı alkilleyici maddeler (dimetil nitrözamin), fenitoin, warfarin, rifambin bu gruba örnek olarak verilebilir (42).

2.3.2.2. DNA Hasarına Hücre Yanıtı

Hücrede DNA hasarı meydana geldiğinde dört önemli yanıt oluşur (39). Bunlar:

I. DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu ile hücre döngüsünün ilerlemesinin engellenmesi, bu şekilde hasarlı genetik materyalin onarımına imkan sağlanması ve hasarlı kromozomların genetik geçişinin önlenmesi,

II. Hasarlı DNA'nın çıkarılarak DNA çift zincirinin doğru bir şekilde yeniden yapılandırılması (DNA onarımı),

III. Hücredeki bazı genlerin transkripsiyon düzeylerinin hücrenin yararına olacak şekilde değişmesi (transkripsiyonel cevap),

IV. Ciddi olarak hasar görmüş hücrelerin elenmesi (programlı hücre ölümü, apoptoz).

Bu yanıtlardan herhangi birinin işlev görmemesi hücre düzeyinde genomik kararsızlıkla, organizma düzeyinde ise genetik hastalıklar, kanser veya yaşlanma ile sonuçlanır (35, 51, 52).

DNA onarım kapasitesini aşan düzeyde hasar oluştuğunda veya DNA onarım sistemleri kalıtsal veya kazanılmış olarak defektif ise replikasyonun durmasına, transkripsiyon ve protein sentezinin inhibisyonuna, proteolitik aktivitenin indüksiyonuna; uzun vadede ise mutasyon ve kromozom anomalilerine neden olur. DNA hasarı düşük seviyede ise DNA onarım mekanizmaları tarafından verimli bir şekilde onarılır. Ağır hasarlar apoptotik mekanizmaları uyararak hücre ölümüne sebep olur. Orta dereceli hasarlar çoğunlukla mutasyonlarla sonuçlanırlar (42, 39).

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, küçük moleküler ağırlığa sahip etkin kimyasal türler olarak tanımlanırlar ve hücrelerde endojen veya ekzojen kaynaklar aracılığıyla meydana gelirler (53). Oksijenin aerobik yaşam için, solunum ve enerji üretimi süreçlerinde iş görmesi nedeniyle hücrede mutlak suretle reaktif oksijen türleri üretilmektedir (54). Bu da canlı hücrelerin devamlı olarak SOR'nin potansiyel hasarı ile karşı karşıya kalmakta oldukları anlamına gelmektedir (55).

Canlı hücreler, SOR ve diğer serbest radikallerden korunmak amacıyla çok sayıda savunma mekanizması geliştirmişlerdir. Bu mekanizmalar arasında, küçük molekül ağırlıklı bileşikler, serbest radikal yakalayıcı özellikte olan C vitamini ve E vitamini gibi antioksidanlar ve SOR düzeyini sınırlayan superoksit dismutaz, katalaz, ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler bulunmaktadır (56).

Oksidan ve antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması oksidatif stres olarak adlandırılan duruma neden olur ve bu durum da hücrel hasar düzeyini artırır (55).

Reaktif oksijen türleri, karbohidrat, protein ve lipid gibi biyolojik moleküllerin yanı sıra stabil bir molekül olan DNA'yı da kimyasal olarak oksidatif hasara uğratabilmektedir. Başta hidroksil radikali (OH^-) olmak üzere oksijenden köken alan bu serbest radikaller DNA ve nükleoprotein üzerinde geniş çaplı değişikliklere yol açarlar. Bu değişiklikler modifiye bazlar, okside şekerler, tek veya çift zincir kırıkları ve DNA-protein çapraz bağlanmaları şeklinde kendini gösterir (57).

Hidroksil radikalının DNA bazlarına saldırması ile başlayan bir dizi reaksiyon sonucunda ortaya çıkan yirmiden fazla son ürün, DNA molekülünün kararlılığını bozmaktadır. DNA hasarının karsinogenezin tüm evrelerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (58).

2.3.2.3. DNA Onarımı

DNA onarım sisteminde yaklaşık 130 gen rol oynar. Bu genlerin yer aldığı onarım mekanizmaları başlıca beş başlık altında incelenebilir (39).

1. Direkt onarım ya da hasarın geri döndürülmesi

- a) Fotoreaktivasyon
- b) O6-metilguanin onarımı
- c) Basit tek zincir kırıklarının bağlanması

2. Kesip-çıkarma (Eksizyon) onarımı

- a) Baz kesip-çıkartma onarımı (BER) (base excision repair)
- b) Nükleotid kesip-çıkartma onarımı (NER) (nucleotide excision repair)
- c) Yanlış eşleşme onarımı (Mismatch-eksizyon repair (MER))

3. Rekombinasyon onarım

4. SOS onarımı

5. DNA çift zincir kırıklarının onarımı

- a) Serbest uçların homolog olmayan bağlanması (NHEJ)
- b) Homolog rekombinasyon (HR)

2.3.2.4. DNA Onarım Yetersizliği ve Kanser

Normal şartlarda DNA üzerinde oluşan hasarlar, DNA onarım sistemleri tarafından onarılmaktadır. Ancak DNA onarımında görev alan proteinleri kodlayan genlerde mutasyonlar oluşmuşsa, DNA onarımı yetersiz kalacaktır. DNA onarım genlerinin fonksiyonel kaybı protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genlerde de mutasyon hızının artmasına ve dolayısıyla kanser gelişimine yol açmaktadır. Kanserlerin büyük bir kısmı tamir edilememiş DNA hasarından kaynaklanır ve onarım sistemindeki bozukluklar da kanserin türleriyle ilişkilidir. Bazı kanser türlerinde DNA onarım yetersizliğinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (4, 5).

Kanser tedavisinde kullanılan bazı kemoterapi ajanlarının DNA onarım mekanizmalarını inhibe ettikleri gösterilmiştir (6). Bu nedenle kanserli hastalarda tedavi sonrasında DNA onarım kapasitesinin değerlendirilmesi birincil ve ikincil kanser gelişimi açısından oldukça anlamlıdır (71).

2.3.2.5. 8-OHdG ve Kanser

DNA, hasar verici bileşiklerin etkileşime girdiği hücrel hedefler arasında en önemlilerinden biridir. DNA hasarı nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklar ve yaşlanma gibi pek çok hastalığın yanısıra birçok kanser türünde de önemli rol oynamaktadır (75-76).

Karsinogenez çok basamaklı bir süreçtir ve tümör oluşumu oksidatif hasar ile bağlantılıdır. Moleküler oksijen reaksiyon ürünleri memeli hücrelerinde nokta mutasyonlarını indükler bu da protoonkogenlerin aktivasyonu ve/veya tümör suppressor genlerinin inaktivasyonu ile sonuçlanabilir (50).

Yapılan çalışmaların çoğunda pek çok tümörde oksidatif DNA lezyonlarının seviyelerinde artış gözlenmesi, oksidatif olayların mutagenezden büyük oranda sorumlu olduğu ve bu tip hasarların kanser etiolojisini etkilediğini desteklenmektedir (73-74).

Majör baz oksidasyon ürünü olan 8- OHdG' nin oluşumu ile karsinogenez arasında doğrudan bir korelasyon olduğu in vivo olarak gözlemlenmiştir (66-68). Günümüzde hassas yöntemlerle plazma, serum ve idrar örneklerinde düzeyi belirlenebilen 8-OHdG, SOR'nin oluşturduğu DNA hasarının saptanmasında en sık kullanılan belirteçtir (69-70).

2.4. Antioksidan Savunma ve Plazma Total Antioksidan Kapasite

2.4.1. Antioksidan Savunma

Oksidanları çeşitli mekanizmalarla inaktif hale getiren ve oksidan hasarı önleyen maddelere antioksidanlar adı verilmektedir. Oksidatif hasar oluşumu ve antioksidan savunma arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulması sonucu oksidatif stres meydana gelir. Oksidatif stres; yaşlanma, kanser, kalp hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve diyabetin komplikasyonları başta olmak üzere pek çok patolojik tablonun ve yaşlanmanın patogenezi ile ilişkilidir (72).

2.4.1.1. Doğal Antioksidan Moleküller

A) Enzimatik antioksidan savunma sistemleri

Süperoksid dismutaz, süperoksid oksidoredüktaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimatik antioksidanlara örnek olarak verilebilir.

B) Enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri

Demir bağlayan bileşikler olan transferin, laktoferrin, ferritin; Bakır bağlayan bileşikler olan seruloplazmin, albumin; Hem proteinleri hemoglobin, haptoglobulin, hemopeksin enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerine örnektir (23).

2.4.1.2. İn vivo sentezlenebilen düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar

Ürik asit, Ubikinon, bilirubin, α -keto asitler (pirüvat ve α -ketoglutarat), Melatonin, Lipoik asit ve tiyol içerenler (glutatyon, N-asetilsistein) örnek olarak verilebilir. (23).

2.4.1.3. Diyetle alınan düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar

E vitamini, C vitamini, A vitamini (23).

2.4.1.4. Antioksidan etkileri Olan İlaçlar

21- aminosteroidler, sitokinler (tnf ve interlökin-1), mannitol, trimetazidin, demir şelatörleri (deferroksamin, dimetil tiyoüre), ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol), barbitüratlar, indapamid ve h₂ reseptör blokerleri örnek olarak verilebilir (23).

2.5. Apoptozis

İlk kez Kerr ve arkadaşları tarafından 1972 yılında tanımlanan programlanmış hücre ölümü olarak tarif edilen apoptozis; embriyogenez ve fetüs gelişim sürecinde, bağışıklık sistemi hücrelerinin düzenlenmesinde, hücrenin yapım ve yıkımının düzenlenmesinde, enfeksiyon hastalıklarında savunma mekanizması olarak ve yaşlanmada önemli bir rol oynamaktadır (77).

Apoptozis, nekrotik hücre ölümünden farklı olup hücrelerin kontrollü olarak ortadan kaldırılması ile karakterizedir. Morfolojik değişiklikler çekirdek zarı dışında kromatin yoğunlaşması ve ayrışması ile oluşan iyi sınırlı, uniform, ince granüler kitleler ve sitoplazmik yoğunlaşmalar şeklindedir. Nekrotik hücre ölümü ise hücrenin hızlıca şişmesi ve hücrenin lizisi ile karakterli akut hücre hasar sonucu görülür. Nekrozlu vakalarda hücre gruplaşması mevcuttur (77, 84-86).

Apoptozisin çeşitli fizyolojik olaylarda rol oynadığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu dengenin bozulması otoimmün hastalıklar, kanser, kanser hastalarında kazanılmış ilaç direnci, serebrovasküler olay, bazı dejeneratif hastalıkların progresyonu ve AIDS gibi pekçok hastalığın oluşmasına neden olur. Hücre genomundaki hasar, uygun embriyonik gelişimin engellenmesine ve doğumsal defektlere veya kanserleşmeye neden olur. Bu nedenle DNA hasarına uğrayan hücreler apoptozis ile ortadan kaldırılır (77, 82, 83).

Apoptozisin altta yatan mekanizmasının anlaşılması, birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol aldığı için önemlidir. Nörodejeneratif hastalıklar gibi bazı hastalıkların patogenezinde aşırı apoptozis suçlanmakta iken, kanser patogenezinde yetersiz apoptozis suçlanmaktadır. Kanser, yetersiz apoptozisin meydana geldiği ve ölümsüz malign hücrelerin ortaya çıktığı senaryolardan biridir. Apoptozisin mekanizması oldukça karmaşıktır ve birçok yolu içerir. Problemin sebebi olmakla beraber, birçok tedavi stratejisinin popüler bir hedefi olduğu için apoptozis kanserin tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (78).

Apoptozisin aktivasyonu için sinyal moleküllerinin, reseptörlerin, enzimlerin ve genleri düzenleyen proteinlerin işbirliği halinde çalışması gereklidir. Apoptozis mekanizmasında yer alan bu moleküllerin bazıları anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-1 gibi) bazıları ise pro-apoptotiktir (Bax, Bcl-Xs, Bad, Bim, Bak, Bid gibi). Ökaryotik hücrelerde herhangi bir faktörün apoptozisi uyarması sonucunda hücrelerde bir çok biyokimyasal ve morfolojik değişimler gözlenir. Bunların

başlıcaları kromatin yoğunlaşması, hücre küçülmesi, apoptotik cisimlerin ortaya çıkışı ve DNA fragmentasyonu şeklinde sıralanabilir (79).

Yetersiz apoptozise yol açan sorun, apoptozis yolu boyunca herhangi bir adımda ortaya çıkabilir (78). Örneğin tümör baskılayıcı bir gen olan p53'ün downregülasyonu apoptozisin azalması ve tümörün büyümesi ile sonuçlanır (87). P53 downregülasyonu insanlarda görülen bir çok kanser türü ile ilişkilendirilmiştir (78).

Apoptozis üç ayrı mekanizma tarafından uyarılabilmektedir. Bunlar;

- a. İntersik apoptozis yolağı,
- b. Ekstersik apoptozis yolağı,
- c. Endoplazmik retikulum aracılıklı apoptozis yolağıdır (80).

2.5.1. İntersik Apoptozis Yolağı

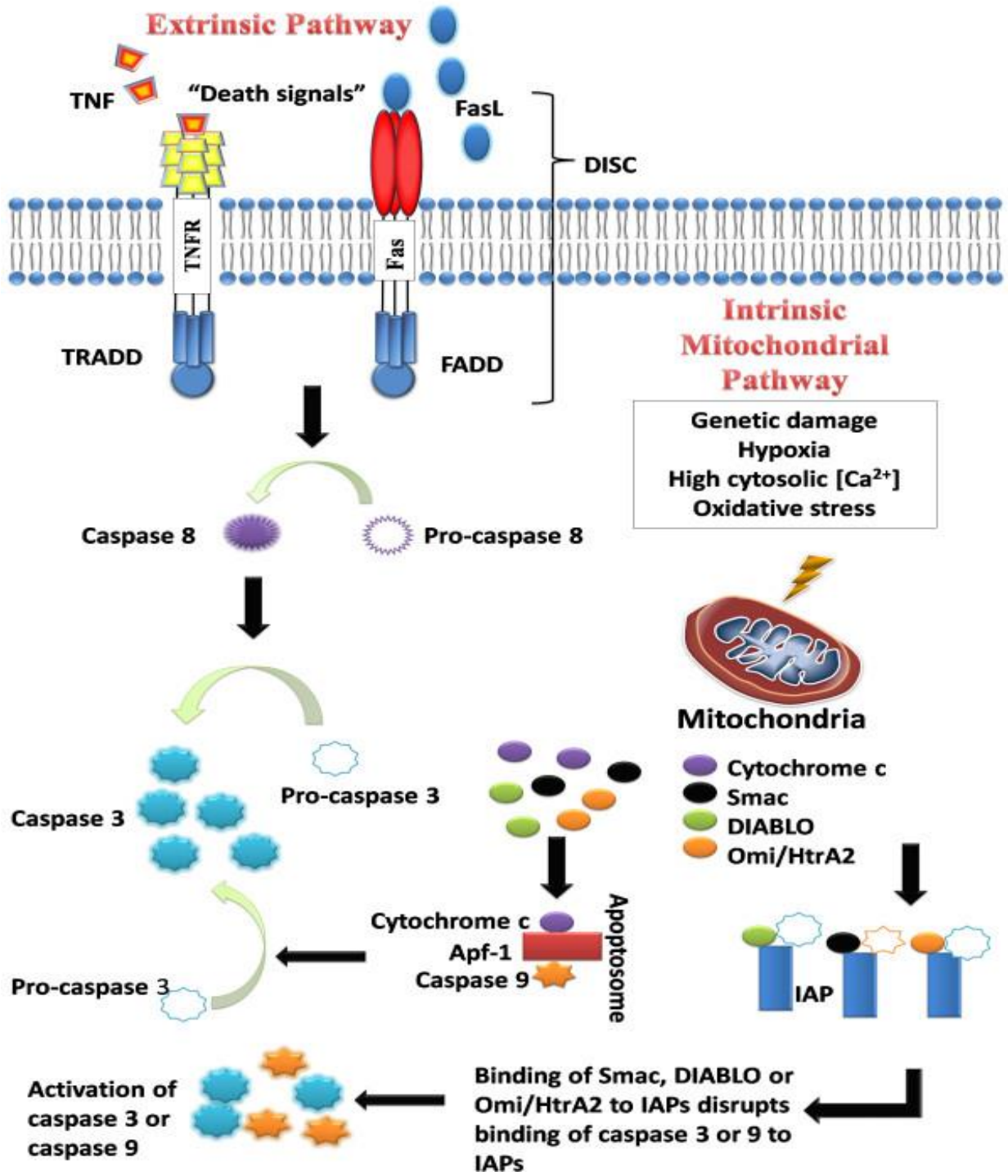
İntersik apoptoz mekanizmasının aktivasyonu mitokondri aracılıklı olarak gerçekleşmektedir (81).

2.5.2. Ekstersik Apoptozis Yolağı

Bu apoptoz mekanizmasının aktivasyonu hücre yüzeyinde bulunan ölüm reseptörleri aracılığı ile gerçekleşmektedir (81).

2.5.3. Endoplazmik Retikulum Aracılıklı Apoptozis Yolağı

Endoplazmik retikulum, hücrelerde salgı proteinlerinin sentez, katlanma ve olgunlaşmasının gerçekleştiği yerdir ve çoğu hücreyel aktiviteler için gereklidir. ER'nin katlanma kapasitesinin bozulması durumunda ER strese girer ve ER'nin fonksiyonu tamir etmek için yeterli değilse hücreler apoptozis mekanizması tarafından ölüme gönderilir (81).



Şekil-1: Apoptozisin ekstrinsik ve intrinsik yolları (154).

Apoptozis iki ucu keskin bir kılıçtır. Yani hem problemin kaynağında hem de problemin çözümünde yer alır. Bu nedenle, apoptozis hem karsinogeneze hem de kanser tedavisinde önemli bir rol oynar (78).

2.6. Mikro RNA'lar (miRNA'lar)

2.6.1. miRNA Tanımı

MikroRNA'lar; genom üzerinde bulunan protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden ve protein kodlayan ekzon veya intron bölgelerinden transkripsiyonu sağlanan, ancak proteine translasyonu gerçekleştirilmeyen, fonksiyon olarak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan fonksiyonel RNA molekülleridir (88-89).

miRNA, fonksiyon olarak gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynayan, yaklaşık olarak 18-24 nükleotit uzunluğunda, tüm ökaryotik hücrelerde bulunan, tek iplikçikli bir RNA molekül çeşididir.

2.6.2. miRNA' ların Yapısı ve Keşfi

İnsan genomunun yaklaşık %1-2'lik kısmı fonksiyonel proteinlerin sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Uzun yıllar boyunca genomun geri kalan kısmının çok az önem taşıdığı kabul edilmekteydi. Bu görüş kodlanamayan küçük RNA'ların keşfi sonrası değişti (90).

İlk miRNA, Lee ve arkadaşları (91) tarafından 1993 yılında Victor Ambros Laboratuvarında bir nematod olan *Caenorhabditis elegans*ta keşfedilmiş olup, mikro RNA (miRNA) terimi 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (92).

Bugüne kadar insan genomunda binlerce miRNA tanımlanmış olup tanımlanan miRNA'ların sayısı her geçen gün artmaktadır (93-95)

Elde edilen kanıtlar miRNA ekspresyonunun miRNA genlerinin amplifikasyonu veya silinmesi, miRNA'ların anormal transkripsiyonel kontrolü, epigenetik değişiklikler ve miRNA biyogenez mekanizmalarındaki kusurlar dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla insan kanserinde rolü olduğunu göstermiştir (96).

2000'li yıllardan sonra yapılan kanser araştırmalarında miRNA moleküllerinin öneminden bahsedilmeye başlanmıştır. miRNA' ların; hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, strese karşı cevap, apoptozis, immünite ve transkripsiyonel düzenleme gibi hemen hemen tüm

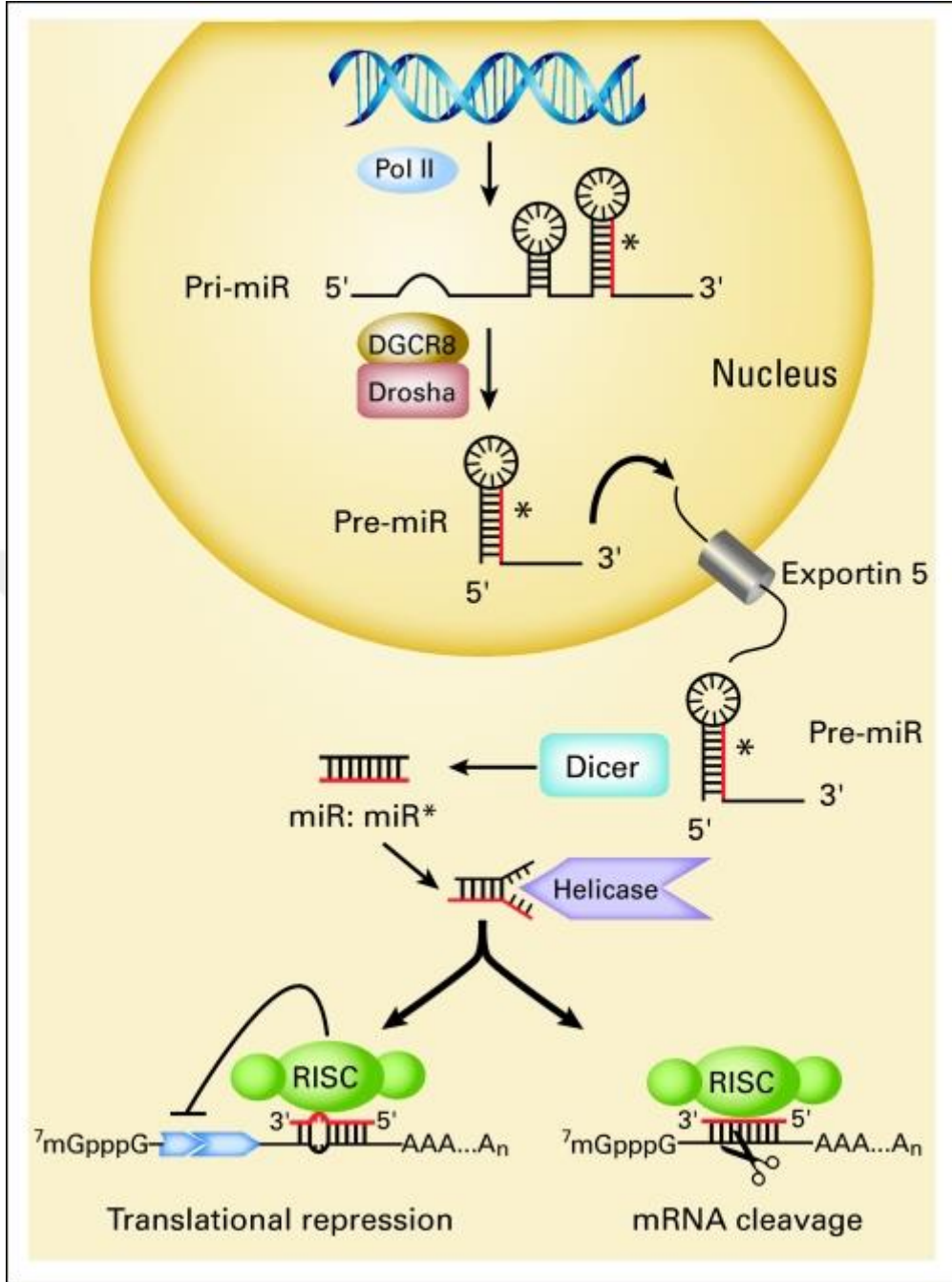
hücrel fonksiyonlarda rol aldıkları ve bu yolların durdurulması ya da bozulmasının da kanser oluşumu ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Böylece, miRNA' ların tümör gelişiminde hem onkogen hem de tümör baskılayıcı fonksiyon gösterdikleri ortaya çıkmıştır (97).

2.6.3. miRNA' ların Oluşumu

Pri-miRNA olarak adlandırılan primer transkriptler işlenerek, önce premiRNA adlı kısa sap-ilmik yapılarına, sonra da fonksiyonel miRNA' ya dönüşürler. İnsan genomunda miRNA' ları kodlayan yüksek seviyede korunmuş yüzlerce gen bölgesi keşfedilmiştir (97).

miRNAlar 3 basamaklı bir işlem sonrası oluşur. İlk adımda miRNA genlerinden primer miRNA (pri-miRNA)' ların transkripsiyonu gerçekleşir. İkinci adımda pri-miRNA' lar prekürsör miRNA (pre-miRNA)' lara nükleus içinde dönüştürülür. Üçüncü ve son adımda ise olgun miRNA' ların sitoplazma içinde oluşumu gerçekleşir (99).

miRNA' ların oluşumu, çekirdek içerisinde, genomik DNA üzerindeki ilgili genlerden primer miRNA' nın (pri-miRNA) transkripsiyonu ile başlamaktadır. 500 ile 3000 arası baz çiftine sahip olan pri-miRNA, "saç tokası; hairpin" olarak adlandırılan, "cap" ve "Poli A" uzantılarına sahip bir yapıdan oluşmaktadır (10, 89). Pri-miRNA, RNAaz II enzimi tarafından genomik DNA' dan sentezlenmektedir. Nükleus içerisindeki bu yapı, RNAaz III enzim ailesinin bir endonükleazı olan Drosha ve kofaktörü Pasha (DGCR8) tarafından kesilerek yaklaşık 70 nükleotid uzunluğunda olan pre-miRNA' ya dönüştürülmektedir. Bu molekül, nüklear taşıma reseptörü olan Exportin 5 ve nüklear bir protein olan RAN-GTP' ye bağımlı şekilde sitoplazmaya taşınmaktadır. Pre-miRNA' lar, sitoplazmada RNAaz III enzim ailesinden Dicer adlı nükleaz ile kesilerek 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA:miRNA dubleksine çevrilmekte ve aynı zamanda RISC yapısının oluşumunu başlatmaktadır (91). Dicer, pre-miRNA' nın "saç tokası" yapısını kesmektedir. Bu dubleks ayrılmakta ve iki iplikten sadece biri RISC kompleksi ile etkileşmektedir. RISC kompleksinin içinde yer alan ve bir RNAaz olan Argonaute' nın (Ago2) etkisiyle bu iki iplikten 5' ucu daha kararlı olan seçilmekte ve klavuz iplik olarak adlandırılmaktadır. Diğer iplik anti-klavuz yada yolcu iplik olarak tanımlanmakta ve RISC kompleksi tarafından sindirilmektedir. Olgun miRNA' yı da içerisine alan RISC kompleksi, hedef mRNA' nın 3' translyasyona uğramayan (3'UTR) bölgesiyle baz eşleşmesi yaparak bu mRNA' nın yıkımını sağlamakta yada protein sentezlemesine engel olmaktadır (98).



Şekil-2: miRNA' ların Biyogenezi, İşlenmesi ve Olgunlaşması (100-101).

2.6.4. MikroRNA'ların Adlandırılması ve miRBASE Veritabanı

miRNA sekanslarını isimlendirmek ve ulaşılabilirliği olması amacıyla “miRBASE” veritabanı oluşturulmuştur. miRBASE veritabanı genelde senede bir defa tamamen güncellenerek yeni sürümünü (release) yayımlamaktadır. En son 2018 yılının Mart ayında 22. sürümü yayımlanmıştır.

miRBASE veritabanına, isimlendirme sırasında karışıklığı önlemek ve veritabanını etkili kılmak amacı ile, sadece keşfi kanıtlanmış ve keşif yöntemleri anlatılarak bir makale ile yayımlanmış mikroRNA'lar kaydedilmektedir. Buna göre sistem, yeni keşfedilmiş miRNA'ların deneysel olarak klonlanmasını, ifade ve işlevlerinin kanıtlanmasını şart koşar. mikroRNA isimleri üç-dört harflik kısaltmalardan ve rakamlardan oluşur. Tür isimleri üç harflik bir kısaltma ile ismin en önünde yer alır. Örneğin; insana ait bir mikroRNA için (homo sapiens) “hsa” kısaltması kullanılır. Yine “hsa-miR-100-1” örneğinde olduğu gibi “miR” kısaltmasının kullanılması, olgun bir miRNA olduğunu belirtirken “mir” kısaltması bahsi geçen sekansın pre-miRNA'ya ait olduğunu vurgular (102-103). “100” rakamı ise keşif sırasına göre “101” rakamlı mikroRNA'dan daha önce bulunduğunu gösterir. “1” veya “2” gibi rakamlar genomun farklı noktasından ifade edilmiş iki farklı pre-miRNA'ya ait olgun miRNA'ların birebir aynı olduğunu, “100a” ya da “100b” gibi ifadeler ise olgun miRNA'ların bir iki nükleotid dışında hemen hemen benzer sekanslara sahip olduklarını gösterir (102-103).

Tablo-1: Onkojenik veya tümör baskılayıcı miRNA'lar ve bunların doğrudan hedef genleri

miRNA	Hedef Gen	Kanser Tipi	Kaynak
let-7	RAS	Akciğer Kanseri	(78)
let-7	HMGA2	Over Kanseri	(130)
let-7c	c-Myc	Karaciğer Tümörleri	(152)
miR-9, -125a,- 125b	tropomyosin-related kinase C (trkC)	Nöroblastom	(153)
miR-10b	HOXD10	Meme Kanseri	(154)
miR-16-1,-15a	Bcl2	KLL	(155)
miR-17-5p	AIB1	Meme Kanseri	(156)
miR-21	Pdcd4	Kolorektal Kanseri	(157)
miR-21	PTEN	HCC	(158)
miR-21	PTEN	Kolanjiyokarsinom	(159)
miR-27b	CYP1B1	Meme Kanseri	(160)
miR-29a, b, c	DNMT3A, DNMT3B	KHDAK	(161)
miR-34a, -34b,- 34c	Bcl2	KHDAK	(162)
miR-122a	cyclin G1	HCC	(163)
miR-124a	cdk6	Kolon Kanseri, Akciğer Kanseri	(164)
miR-125a, -125b	ERBB2 and ERBB3	Meme Kanseri	(165)
miR-125b	Bak-1	Prostat Kanseri	(166)
miR-127	Bcl6	Mesane Kanseri ve Prostat Kanseri	(167)
miR-206	ER alpha	Meme Kanseri	(168)
miR-221, -222	p27 (Kip)	Glioblastom	(169)
miR-221, -222	p27 (Kip)	Glioblastom	(170)
miR-372, -373	LATS2	Germ Hücreli Testis Tümörü	(171)
BART 16, 17-5p, 1-5p (EBV encoded miRNAs)	LMP1 (EBV encoded oncogene)	Nazofarinks Karsinomu	(172)

2.6.5. miRNA' ların Fonksiyonu

Kanser, protein kodlayan ve kodlamayan genlerdeki yapısal ve ekspresyon anomalilerinin görüldüğü kompleks bir genetik hastalıktır. Yaklaşık 30 senedir sadece protein kodlayan onkogen ve/veya tümör baskılayıcı genlerdeki değişimlerin kansere neden olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda protein kodlamayan mikro RNA (miRNA)'ların da karsinogeneze katkıda bulunduğunun keşfedilmesiyle kanserin genetik nedenlerinin sanılandan daha karışık olduğu kanısına varılmıştır (12, 13).

Bu güne kadar keşfedilmiş miRNA'ların sadece küçük bir kısmının biyolojik rolleri aydınlatılmıştır. Olgun miRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezinin düzenlenmesine katılırlar. miRNA; RISC ile kompleks oluşturur, baz çiftleşme özelliği ile mRNA'ya bağlanır ve sonrasında protein translasyonunun inhibisyonuna ve/veya mRNA'nın yıkımına neden olur (89).

Tespit edilen insan miRNA'larının %50'sinin genomda kırılğan bölge olarak bilinen alanlarda bulunduğu ve kanser ile ilişkilendirildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (104).

miRNA'ların, proliferatif sinyalleme sürdürülmesi, büyüme baskılayıcılarından kaçınma, apoptozise direnme, invazyon ve metastazın aktive edilmesi ve anjiyogenezin indüklenmesi dahil olmak üzere, kanserin tüm gelişim basamaklarını etkilediği gösterilmiştir (96).

2.7. miRNA ve Kanser

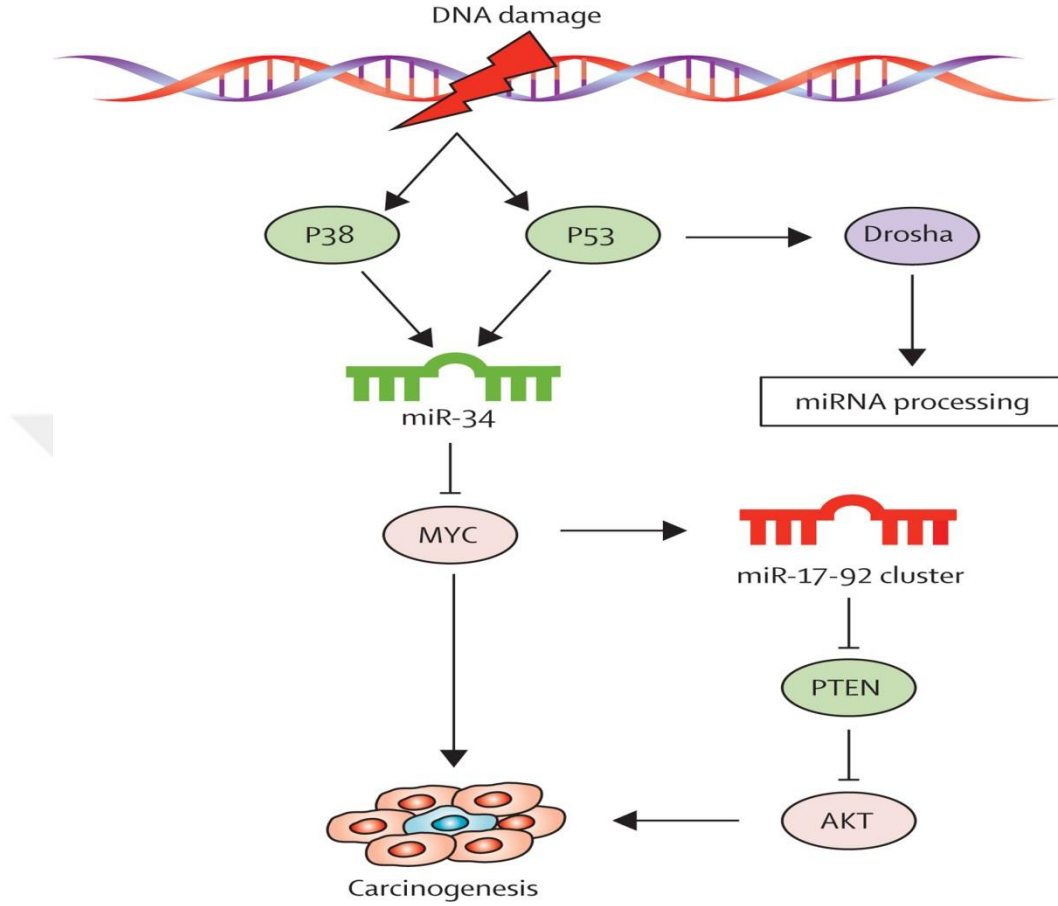
Hücreler anormal olarak proliferere olduklarında ve apoptoz fonksiyonlarını kaybettiklerinde genelde kanserleşirler. Bugün miRNA'ların hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi bir çok biyolojik süreçte etkili anahtar moleküller oldukları bilinmektedir.

İnsan miRNA'larının yaklaşık %50'si DNA üzerinde kanserle ilişkili genomik bölgelerden ve fragil bölgelerden kodlanmaktadır. Bu durum, miRNA'ların bugüne kadar açıklanamayan biyolojik olaylarda yer alan hedef moleküller olabileceğini düşündürmüştür (104).

Protein kodlayan genleri etkileyen amplifikasyonlar, translokasyonlar, delesyonlar, nokta mutasyonlar ve epigenetik mekanizmalar kanserli hücrelerde miRNA'nın da fonksiyonunu etkilemektedir (106). miRNA'ların, kanser oluşumuyla ilişkilendirilen fragil bölgelerden kodlanmaları neoplazi patogenezinde önemli rolleri olduğuna işaret etmektedir (107).

Son dönemde miRNA ekspresyon düzeylerinin kanserde değiştiğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. miRNA'ların büyük kısmının kanserli hücrelerde ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (105). Normal dokularda, bu miRNA'ların bazılarının protoonkogenlerin translasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu yüzden bu miRNA'lara "tümör baskılayıcı miRNA"lar (TS-miR) denmektedir. Bazı miRNA'ların ise kanserli hücrelerde yüksek

seviyelerde eksprese oldukları belirlenmiştir. Bunlar ise “onkomiRNA” lar (onko-miR) olarak tanımlanmaktadır. miRNA’ ların birden fazla potansiyel hedefleri olduğu için, hücresel durumuna göre bir miRNA, TS-miR ya da onko-miR özelliği gösterebilir (106).

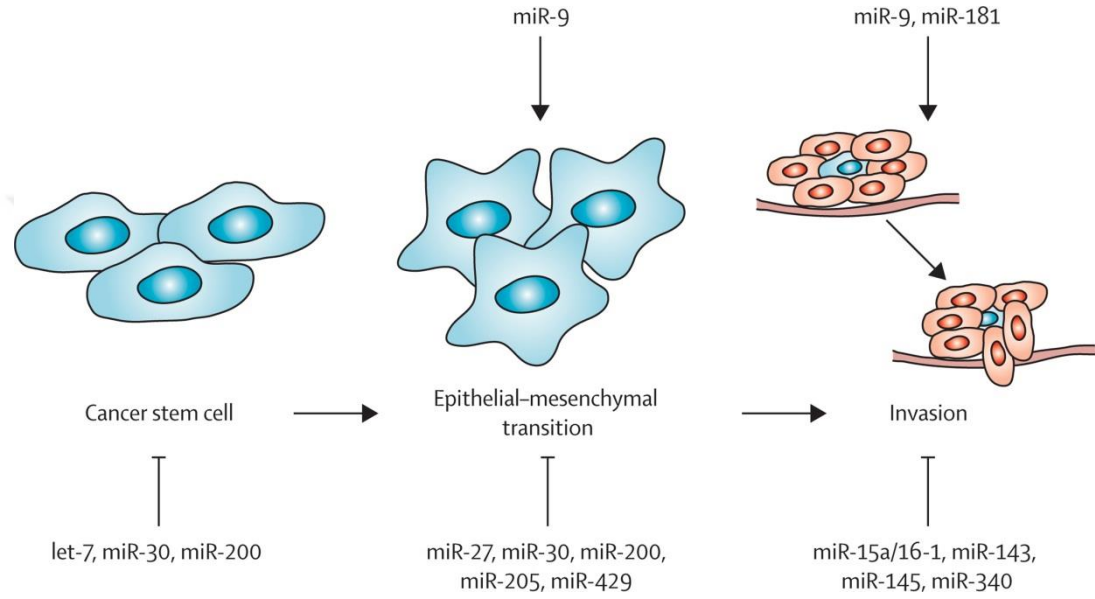


Şekil-3: DNA Hasarında Onkojenik ve Tümör Baskılayıcı miRNA'lar (150)

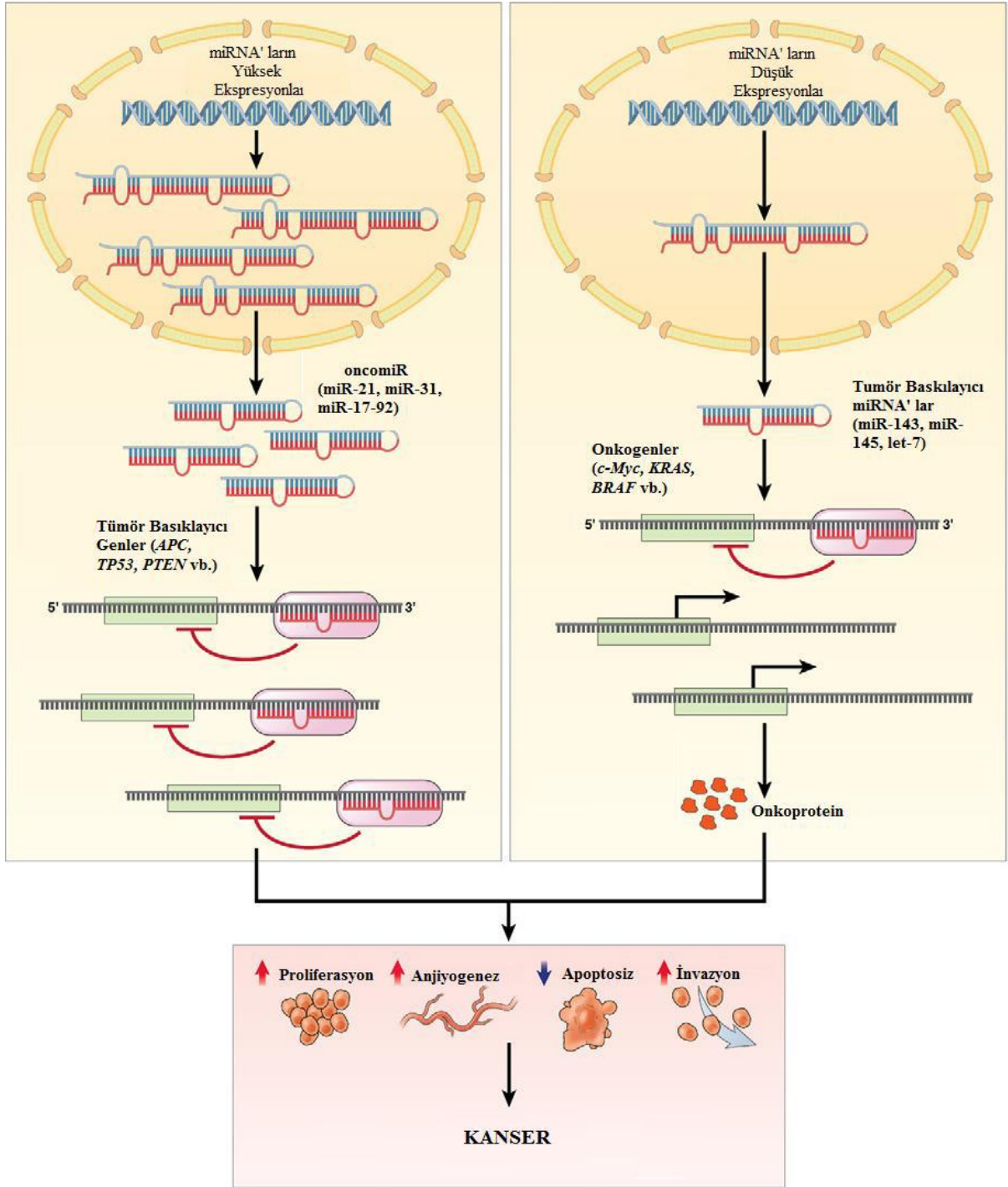
DNA hasarı, miR-34 ailesinin, P38 MAP-kinaz ve P53 yollarının aktivasyonu yoluyla up-regülasyonuna yol açabilir. Tümör baskılayıcı miR-34 MYC transkripsiyonunu engeller, böylece onkojenik miR-17-92 miRNA kümelenmesi gibi onkogenlerin MYC'ye bağımlı transkripsiyonunu inhibe eder. P53 ayrıca, miRNA'nın primer miRNA işleme enzimi Drosha ile etkileşimler yoluyla işlenmesini sağlar (150).

miRNA’ lar post-transkripsiyonel olarak gen ekspresyonunu kontrol eden moleküllerdir. miRNA’ lar ilk olarak gelişim ve farklılaşmadaki rolleriyle ortaya çıkarılmıştır. Günümüzde ise kanser dahil birçok hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde miRNA’ ların rollerinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (113).

Son zamanlarda kanser kök hücreleri (CSCs) ile miRNA'lar arasında ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Bu hücreler, tümör dokularında büyüme ve gelişimin spesifik indükleyicileridir ve kendi kendine proliferatif ve diferansiyel kapasitesi olan hücreler olarak tanımlanmaktadır. CSCs bu potansiyel ile normal hücrelere dönüşebilirler. Mikro RNA'lar CSCs farklılaşma yönünü belirleyebilir ve miRNA CSCs'lerinin üretiminde düzensizliğe ve karsinogeneze yol açabilir (108).



Şekil-4: Mikro RNA'lar ile farklı aşamalarda kanser progresyonunun düzenlenmesi (151).



Şekil-5: Tümör Hücrelerinde, Tümör Basıklayıcı ve Onkogenik Özellik Gösteren miRNA'ların İşlevleri (98).

miRNA'ların kanserle ilişkisi ilk olarak kronik lenfositik (KLL) hastalarında gözlemlenmiştir (107). KLL'li hastaların %50'inde 13q14 delesyonu mevcuttur. Yapılan çalışmada 13q14 bölgesinde sadece mir-15a ve mir-16-1 genlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Daha sonra 245 insan ve fare miRNA probu içeren miRNA microarray çalışması ile miR-15a ve

miR-16-1' in ekspresyon düzeylerinin B hücreli KLL hastalarında belirgin şekilde azaldığı gözlenmiş ve böylece miRNA ekspresyon profillerinin KLL hastalarının klinik ve biyolojik davranışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (99, 104). Yapılan çalışmalar ile solid tümörlerde, miRNA ekspresyonlarını incelemişler ve ekspresyon seviyeleri değişen miRNA' ları tanımlamışlardır. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla miRNA ekspresyonlarının, farklı tümör tiplerinde değişkenlik gösterdikleri belirlenmiştir (99, 109-111).

Chan ve ark. mir-21'in glioblastom hastalarında anlamlı şekilde arttığını ve mir-21 susturulmuş glioblastom hücre serilerinin kaspaz aktivasyonu ile apoptoze yönlendiklerini bildirmiştir (149).

Tablo-2: Onkogenik ve Tümör Baskılayıcı Özellikteki miRNA' lar (112).

miRNA	Hedefi	Fonksiyonel yolağı
Tümör Baskılayıcı miRNA' lar		
miR-206	ESR1	ER sinyalizasyonu
miR-17-5p	AIB1,CCND1,E2F1	Çoğalma
miR-125a,b	HER-2,HER-3	Anchorage-dependent growth
miR-200	BMI1,ZEB1,ZEB2	TGF- β sinyalizasyonu
let-7	H-RAS,HMGA2,LIN28,PEBP1	Çoğalma,Farklılaşma
miR-34a	CCND1,CDK6,E2F3,MYC	DNA hasarı,Çoğalma
miR-31	FZD3,ITGA5,M-RIP,RDX,RHOA, MMP16	Metastaz
Onkogenik miRNA' lar		
miR-21	BCL-2,TPM1,PDCD4,PTEN,MASPIN	Apoptoz
miR-155	RHOA	TGF- β sinyalizasyonu
miR-10b	HOXD10	Metastaz
miR-373/520c	CD44	Metastaz

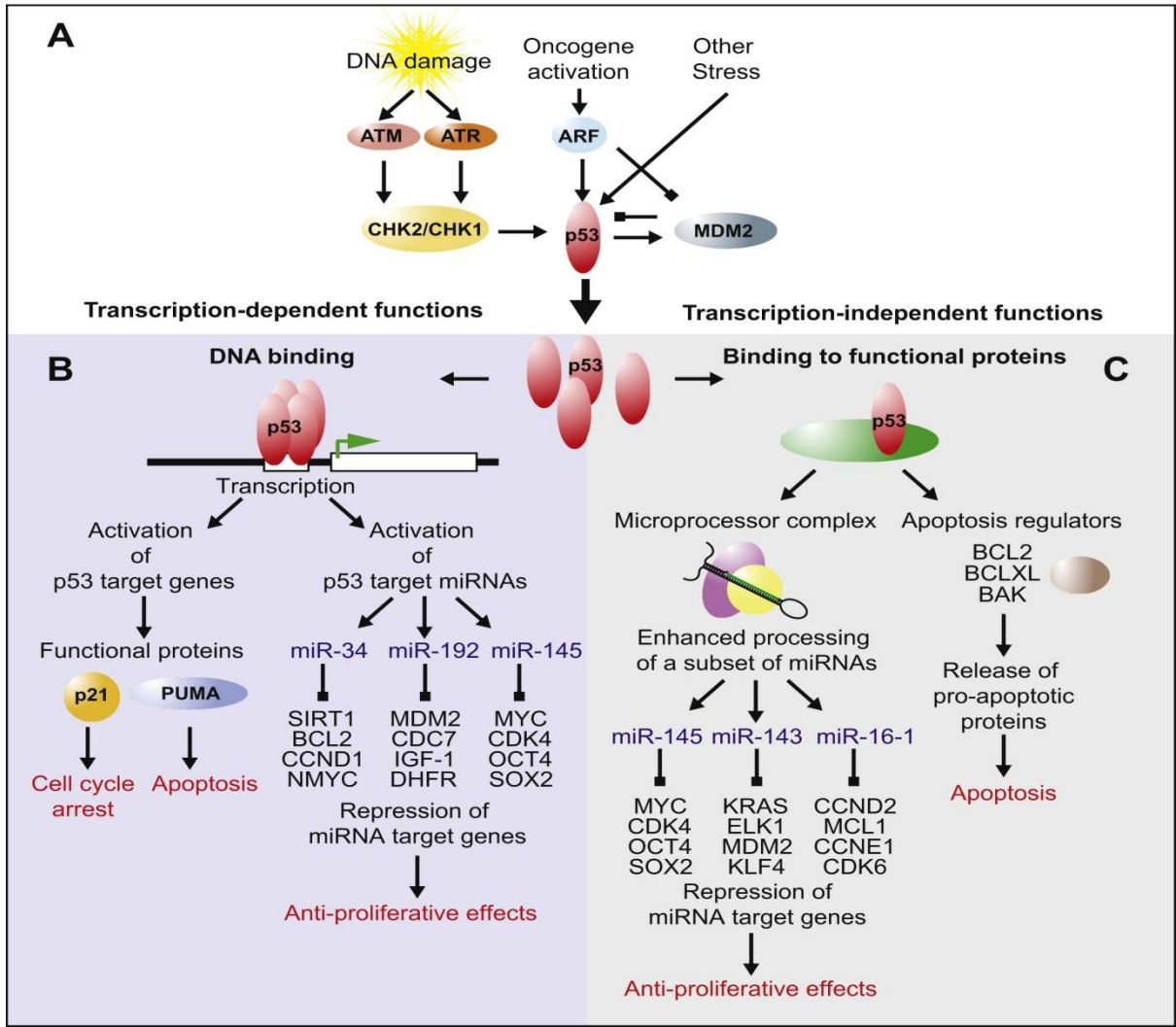
2.7.1. P53 Yolağında miRNA' ların Rolü

Kanser oluşum sürecinde hücrede meydana gelen en etkili ve temel mekanizma apoptozistandır. Programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanan apoptoziste en önemli molekül p53 proteindir. p53, 17. kromozomun p13-1 bölgesine lokalize olan TP53 geni tarafından kodlanmaktadır (115). TP53 geninin mutasyonlarına insan kanserlerinin yaklaşık olarak %50'sinde rastlanılmaktadır (116). TP53 geninde saptanan bu mutasyonlar, genin tümör baskılayıcı işlevini ortadan kaldırmaktadır. Ancak TP53 mutasyonları ile histolojik tümör evreleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki kurulamamakta ve bu konuda yapılan araştırma sonuçları

birbirleriyle çelişmektedir (116).

Son dönemde yapılan çalışmalar ile TP53 genini hedef alan miRNA' lar tanımlanmaya başlanılmıştır. miR-34-a-c ailesinin, transkripsiyon sonrası TP53 genini etkilediği ve apoptotik hücre oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bu miRNA ailesi dikkate alınarak yapılan çalışmalar ile özellikle miR-34a' nın hücre döngüsü üzerine etkili olduğu ve başta TP53 olmak üzere CDK4/6, cyclin E2, E2F5, BIRC3 ve Bcl-2 genlerini hedef aldığı gösterilmiştir (117).





Şekil-6: P53 Fonksiyonu ve miRNA'lar (143)

A. Hücre stresine yanıt olarak p53'ün aktivasyonuna ve post-transkripsiyonel kontrolüne katılan anahtar proteinler gösterilmiştir.

B. Transkripsiyon faktörü rolüne bağlı olarak p53'ün işlevleri burada özetlenmiştir. p53 ile aktive edilmiş proteinlerin ve miRNA'ların temsili örnekleri gösterilmektedir.

2.7.2. Hücre Dışı Matriksin Bozulması ve Epitelyal Hücreden Mezenşimal Hücreye Geçişinde miRNA'ların Rolü

Bir tümör 2–3 mm çapına ulaştığında, gereken besin maddelerini alarak büyüebilmek için damarlara gereksinim duymaktadır. Kanser hücreleri kan damarlarını kendilerine çekerek, yeni kan damarlarının oluşumunu uyarılmaktadırlar. Bu olay anjiyogenez olarak tanımlanmaktadır (118).

Tümör hücrelerinden, 'ligand' adı verilen maddeler salgılanır ve bu moleküller kan damarlarının yüzeyinde ince bir tabaka oluşturan endotel hücrelerini hedef almaktadırlar. Salgılanan ligandların VEGFR-1, VEGFR-2 ve PDGFR gibi endotel hücre zarı reseptörlerine bağlanması, endotel hücrelerinin çoğalmasını uyarır; bu da damar endoteli hücrelerinin hayatta kalmasını, göçünü, invazyonunu ve çoğalmasını kolaylaştırır. Ekstrasellüler matriks, tümör hücrelerinin büyümesinde ve kana geçerek metastaz oluşturmada etkili olan ana elemandır. Hücre içinde kanser sürecini tetikleyen sinyal yollarının aktivasyonu sonucunda yapısal değişime uğramış proteinler üretilmektedir. Bu proteinlerin hücre zarıyla etkileşimleri sonucunda ise hücre dışı matriks yapısı bozulmakta ve invazyon, migrasyon ve metastaz oluşumu gerçekleşmektedir

Yapılan çalışmalar (107), birçok tümörün oluşumunda etkili olduğu bilinen miR-21' in çeşitli genleri hedef alarak hücre dışı matriks yapısının değişime uğramasına katkı sağladığını göstermektedir. Kolorektal kanser hücre hatlarında yapılan araştırmalar ile miR-21' in bir tümör baskılayıcı gen olan PCDC4' ü hedef alarak hücre dışı matriks yapısını etkilediği ve bunun sonucunda invazyon oluşumu varlığı gösterilmiştir (120).

2.7.3. miRNA' ların Aktivitelerinin Kanserde Bozulma Mekanizmaları

2.7.3.1. miRNA Ekspresyon Düzeyinin Değişmesi

Birçok kanser türünde miRNA' ların ekspresyon düzeylerinin normal dokulara göre değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Bazı miRNA' ların ekspresyon düzeyleri artarken bazılarının ekspresyon düzeyleri azalmıştır. Bu ekspresyon düzeyleri değişimini açıklamak için birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar; miRNA genlerinin promotör bölge metilasyonları, miRNA genlerindeki mutasyonlar ve miRNA işlenmesinin değişmesinin olabileceği yönündedir (12).

2.7.3.2. miRNA İşlenmesinin Değişmesi

miRNA işlenmesinde görev alan Drosha ve RISC yapısının oluşmasında görev alan Argonate ailesi üyesi proteinlerini etkileyen mutasyon veya ekspresyon değişimleri de olgun miRNA oluşmasını ve RISC yapısının görevini yerine getirmesini engeller (11, 121).

2.7.3.3. miRNA-mRNA Eşleşmesini Sağlayan Dizilerde Mutasyonlar

Bu mutasyonlar, miRNA genlerindeki mutasyonlar ve mRNA' nın 3' UTR bölgesindeki mutasyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. mRNA' nın 3' UTR kısmındaki mutasyonlar, miRNA' nın bağlanmasını azaltabilir veya arttırabilir. Ayrıca miRNA' lar için yeni bağlanma bölgeleri oluşturabilir (122).

2.7.3.4 Kansere Diagnostik miRNA' lar

Klinik uygulamalarda kullanılan mevcut tümör markırları özellikle kanda kanser hücrelerinden türetilmiş glikoprotein fragmanlarıdır. Bu markırlar, tümörün durumu hakkında yararlı bulgular elde edebilen, non-invaziv basit ölçüler olabilmelidir. Buna karşın bazı tümör markırları düşük spesifiteye sahiptir. Bunun aksine, miRNA' lar normal ve kanserli dokularda çeşitli ifade kalıplarına ve farklı sentezlenme profillerine sahiptir. Bu nedenle kanser teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılabilirler.

Son dönemde, miRNA ekspresyon profillerinin kanser tanısında kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle miRNA ekspresyon profili, normal ve malign dokuları ayırt etmede kullanılabilir. Günümüzde birçok kanser türü için farklı miRNA profilleri tanımlanmıştır (123, 124).

miR-21, bir çok kanserde ekspresyonu artmış olan iyi bilinen bir oncomiR'dır. 17. kromozomda kodlanır (126). Kanserlerde, tümör baskılayıcı genler; fosfataz ve tensin homologu (PTEN), programlanmış hücre ölümü 4 (PDCD4), tropomiyosin-1 (TPM-1) ve meme serin proteaz inhibitörü (maspin), miR-21 tarafından kontrol edilmektedir. miR-21 kan düzeyleri; meme kanseri, özofagus kanseri, mide kanseri, rektum kanseri ve akciğer kanseri tanısı olan hastalarda, sağlıklı gönüllülerden anlamlı olarak farklıdır ve miR-21'in duyarlılık ve özgünlüğü, mevcut tümör belirteçlerinden daha yüksektir. Bu nedenle miR-21'in kanser tanısında yararlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir (125-127).

Benzer şekilde miRNA'lar, pankreas kanseri erken teşhisi için de potansiyel biyobelirteçler olarak uygulanabilir. Pankreas kanserli hastalar ve sağlıklı gönüllülerin kan analizleri; sentezlenen 7 miRNA (miR-20a, miR-21, miR-24, miR-25, miR-99a, miR-185, ve miR-191)'nin kanserin evresi ile ve miR-21'in sağkalım ile belirgin bir korelasyonu olduğunu göstermiştir. Ayrıca, miRNA'ların kanserler arasındaki ayırıcı olarak yararlı olabileceğini gösteren bu 7 miRNA'nın sentezi, kronik pankreatitli hastalarda saptanmamıştır (128).

Onkogenik potansiyele sahip bir başka miRNA, BIC/miR-155 (B-cell integration cluster)'dir. Göğüs, kolon, tiroid ve B-hücreli lenfoma'da BIC/miR-155 grubunun artmış paterni bulunur. Klinik kanıtlar BIC/miR-155 dizisini güçlü bir onkogen olarak sınıflandırmıştır (129).

Hücre büyümesini uyarıcı miR-17-92 ise, en agresif tümörlerden olan küçük hücreli akciğer kanseri ve over kanserinde ekspresyonun arttığı saptanmıştır (133).

Bazı kanser türlerinde ekspresyonu azalmış olan miRNA'lar da bulunmuştur. Let-7 bu miRNA'lardan biridir. Let-7'nin hedef onkogenleri RAS ve high mobility group AT-hook 2 (HMGA2)'yi içerir ve bir tümör baskılayıcı miRNA olduğu gösterilmiştir (130, 131).

Akciğer kanseri gelişiminin let-7 ile takip edilebilir olduğu gösterilmiştir. Akciğer kanserinde let-7 titresi azalır ve ameliyat sonrası artan düzeyleri progresyon ile ilişkilidir (132).

Kolon kanseri aktivasyonunda yer alan Wnt/b-kateninin yolunun aktivasyonundan miR-101'in kaybı sorumlu tutulmuştur (134).

2.7.3.5. Kanser Prognozunda miRNA'lar

Mikro RNA ekspresyon profilleri, tümörün terapiye vereceği cevabın önceden tahmin edilmesinde de kullanılabilir. Kanser türleriyle ilişkilendirilen miRNA'ların kanserli dokudaki ekspresyon düzeylerinin ölçülmesiyle kanser prognozu ile ilgili bilgi sağlanabilmekte ve miRNA'lar bu şekilde tümör belirteci olarak kullanılabilir. miRNA ekspresyon profilleri hastaların alt tiplendirilmesinde ve hastanın alternatif tedavi yöntemleri için uygun olup olmadığının saptanmasında da fayda sağlayabilmektedir (11)

2.7.3.6. Kanser Metastazında miRNA'ların Rolü

Tümör hücrelerinin hızlı çoğalma potansiyeli, invazyonu ve migrasyonu; tümör yayılımının önemli bir özelliğidir. Lenf veya kan damarlarına tümör hücrelerinin saldırısı bu hücrelerin dolaşıma girmesine izin verir ve uzak organ metastazına neden olur. Hedef genlerin atipik miRNA modülasyonu hem tümör oluşumu hem de metastatik etkiye sahiptir. Kendi metastaz potansiyellerine göre miRNA'lar; metastatik aktivatörler ve metastatik supresörler olmak üzere iki gruba ayrılırlar (135).

miR-21, miR-210, miR-10b gibi lenf nodu metastazı ile ilişkili aktivatörler; invaziv olmayan meme tümör hücrelerinde, invazyon ve metastaz basamaklarında artar (136).

let-7 miRNA grubu, miR-110, miR-126 ve miR-335 ise metastatik supresörlere örneklerdir. miR-126 ve miR-335 düzeylerinin azalması, meme kanserli hastalarda zayıf metastaz/bağımsız sağkalım aralığını gösterir iken; miR-335, miR-206 ve miR-126'nın sentezi meme kanserinde metastaz rekürrensi ile ters ilişkilidir (137).

Over kanseri olan hastaların serumlarında multipl miRNA (miR-30c-1, miR-191, miR-155, miR 16, miR-106b, miR-146a, miR-29a, miR-410 ve miR-645) ölçülmüştür; bu miRNA biyobelirteçlerin sentez profili de, genel sağkalım aralıklarını tahmin etmek için kullanılabilir (138-140).

Akciğer adenokarsinomunda, özellikle iyi prognostik belirteç olan hsa-miR-155 'in hiperekspresyonu ve hsa-let-7a-2'nin hipoekspresyonu ile 5 miRNA (hsa-miR-155, hsa-miR1703p, hsa-let-7a-2, hsa-miR-145, and hsa-miR-21) hayatta kalma ile ilişkili bulunmuştur (141).

2.7.3.7. Kanser Tedavisinde Mikro RNA'lar

Mikro RNA'ların ortaya çıkışı, son yıllarda kanser biyolojisindeki belirleyici gelişmelerden biri olmuştur ve bu alandaki bilginin hızla artması yeni tanı ve tedavi olanakları sunmuştur (142). Kanserde kaybedilen miRNA'ların yeniden katılması veya onkojenik miRNA'ların inhibisyonunu içeren yeni tedavi stratejileri hızla geliştirilmektedir (143).

Mikro RNA'lar kanser tanısında olduğu kadar kanser tedavisinde de faydalı olabilirler. Hedef miRNA'yı tamamlayıcı bir antisens oligonükleotid kullanılabilir. Bu yöntemler ekzojen miRNA yönetimini gerektirir. Ancak, yapay ekzojen miRNA'ların kinetikleri, endojen miRNA'lardan farklı olabilir ve in vivo taşınmaları ve stabiliteleleri de ayrıca ele alınması gereklidir (144).

Ekzojen miRNA uygulaması için pek çok yöntem vardır. Örneğin; farelerde, adenovirüs- aracılı taşınan miR-34a, serebellumda miRNA ekspresyonunda artış ve antitümör etki ile sonuçlanmıştır. Bu yaklaşımların geliştirilmesi, miRNA'ların hedef hücreye taşınmasına, anti-tümör etkisinde artışa ve bu güne kadar hayvan modellerinde saptanan toksisite ve yan etkinin engellenmesine olanak tanıyacaktır (145).

Wang ve ark. invivo olarak miRNA'ların kompleks ağ yapılarını ve bazı miRNA'ların karsinogenezde pozitif ve negatif etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, multipl ekzojen miRNA'nın eş zamanlı olarak taşındığı kaset doz tedavisi olarak yeni bir miRNA tedavisi önerisi ile sonuçlanmıştır. Bu strateji kullanılarak, 2- metil fosforotioat ile 3 miRNA (2 -MeOPS-miR-16-1, 2 -MeOPSmir-29b, 2 -MeOPS-antagomiR-155)'nın modifikasyonu, hedef organın içine intravenöz yolla enjekte edilmiştir ve biyoaktif varlığı gösterilmiştir. Bu kaset dozlama yöntemi,

miRNA uygulaması için umut veren bir tedavi yaklaşımı olduğunu göstermektedir (108).

İlaç direnci kanserli hastalarda başarılı bir tedavi için önemli klinik bir engeldir ve kanserde ilaç direnci ile ilişkili miRNA' ların varlığı yakın zamanlarda ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda meme kanseri tedavisinde kullanılan doksorubisin ve paklitaksel direncine yönelik miRNA profilleri çıkarılmış ve bazı miRNA'ların ekspresyonlarının arttığı saptanırken mir-200c'nin ise 800 kat downregüle olduğu bulunmuştur. Meme kanserinde kemoterapiye yanıtın geliştirilebilmesi için, mir-200c' nin gelecek vaat eden bir tedavi hedefi olarak değerlendirilebileceği düşünülebilir (146).

Sisplatin dirençli over hücrelerinden ve SKOV3/CIS hücrelerinden toplanmış SKOV3 hücrelerinde yapılan bir çalışmada; fosfataz ve PTEN genlerini hedef alan miR-130a ekspresyonu, SKOV3/CIS hücrelerinde geliştirilmiştir. SKOV3/CIS hücrelerinde miR-130a ekspresyonunun azaltılması multidrug rezistans protein 1 (MDR1) ve P-glikoprotein mRNA'larının ekspresyonunu regüle ederek, sisplatine olan direnci büyük ölçüde azaltmıştır (148).

miRNA tedavi uygulamaları, inhibisyon ya da destek etkileri nedeniyle doğrudan antitümör etkilerinin ötesinde eylemler de içermektedir. Bu nedenle miRNA uygulaması şu anda ilaç direncini azaltmak için de değerlendirilmektedir. PU-PEI-miR-145 ile glioblastoma'lı CD 133+ hücrelerinin tedavisi, temozolomide ve radyasyona duyarlılığı arttırmış ve ilaç direncini azaltmıştır (147)

2.7.3.8. miR-29a ve Kanser

Veriler, miR-29a'nın onkojenik süreçlerin kilit bir düzenleyicisi olduğunu göstermektedir. Bazı insan tümörlerinde ekspresyon düzeyleri önemli ölçüde düşük saptanmış olup, hücrel proliferasyon, hayatta kalma ve migrasyon ile işlevsel olarak bağlantılı olduğu düşünülmekle birlikte mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda miR-29a'nın mide kanserinde önemli ölçüde azalmış düzeyi tespit edilmiştir (174). miR-29a'nın tümör baskılayıcı özellik gösterildiği kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda miR-29a'nın meme kanserinde downregüle olduğu ve bu durumun da proliferasyon ve metastaz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. miR-29a'nın upregüle olması durumunda meme kanseri hücrelerinin büyümesinin yavaşladığı görülmüştür (175). Benzer şekilde bazı kanser türlerinde downregüle olmuş miR-29a ekspresyonlarına dair çalışmalar mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Çalışma Protokolü

Bu prospektif gözlemsel kesitsel çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Onkoloji Bilim Dalına başvuran kanser tanısı almış ve kemoterapi başlanması planlanmış 34 hasta ile kanser tanısı ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 28 kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak hastaya daha önce uygulanmış olan radyoterapi, kemoterapi veya hastanın geçirmiş olduğu operasyon sonrasında vücudunda herhangi bir kanser dokusu bulunmaması, yoğun bakım şartlarında tedavi görmesinin gerektirecek bir durumun varlığı olarak belirlendi. Kontrol grubu ise kanser tanısı almamış, herhangi bir kronik hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Hastaların kemoterapi günü bakılan laboratuvar tahlilleri ve demografik verileri kaydedildi. Aynı zamanda hastalardan kemoterapi öncesi biyokimya tüpüne 10 cc, ikişer adet hemogram tüpüne 3'er cc kan alındı. Kanlar 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar 1.5 cc ependorflar içerisinde -80 °C' de saklandı. Alınan bu numuneler kemoterapi öncesi numuneleri olduğundan hastalardan bir sonraki kemoterapiden hemen önce de kan numuneleri alındı.

Çalışma Helsinki deklarasyonu uyarınca gerçekleştirildi. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onaylı idi. Hastalardan çalışmaya katılımları için sözlü ve yazılı onamları istendi ve çalışmaya katılmayı beyan eden ve sözlü, yazılı onam verenler alındı.

Çalışmaya alınan 30 hastanın ve kontrol grubundan 27 bireyin miR-29a düzeyleri, apoptozis markırları (M30 ve M65) ve oksidatif DNA hasar belirteçleri (TAS, TOS, OSİ, 8OhdG) çalışıldı. Kemoterapi öncesi ve sonrası değerler hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile kıyaslandı. Hasta grubunun kemoterapiye verdiği yanıtlar progresyon, regresyon, stabil hastalık, nüks, exitus şeklinde kaydedildi. Hastalar anamnez, muayene ve laboratuvar yöntemleri ile saptanabilen toksisite bulguları açısından kemoterapi kürü sonrası 10. günlerde kontrole çağrıldı.

M65 ELISA

M65® ELISA, serum ve plazmada çözünür keratin 18'in (K18) kantitatif tayini için tek adımlı bir in vitro immün testtir.

Ekstrasellüler K18 (Caspase-cleaved cytokeratin 18 = ccK18), epitelyal hücre ölümü için bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Nekroz sırasında, hücre zarının bütünlüğünün kaybı, hücre dışı bölümlere K18 dahil olmak üzere hücre içi proteinlerin salınmasına neden olmaktadır. Apoptozis, başlangıçta plazma zarı bütünlüğünü koruyan fakat genellikle hücre içi bileşenlerin salındığı sekonder nekroz ile takip edilen aktif bir hücre ölümü şeklindedir. M65® ELISA testi, ölü hücrelerden (nekrotik ve apoptotik) salınan toplam çözünür K18'i ölçer. Bu nedenle, M65® ELISA tarafından hücre kültürü süpernatantlarından veya insan serum / plazma örneklerinden yapılan ölçümler, herhangi bir sebeple toplam epitelyal hücre ölümünü temsil etmektedir (180).

K18, apoptoz sırasında kaspazlar tarafından bölünür. M30 Apoptosense® ELISA ve M65® ELISA'nın kombinasyonu, insan tümör ksenograftları olan hastalardan veya deney hayvanlarından in vitro ve serum veya plazmada hücre ölüm modunun belirlenmesini kolaylaştırır.

M65® ELISA, onkoloji, hepatoloji, transplantasyon ve sepsis alanlarında araştırma ve klinik denemeler için kullanılır.

M65 ELISA Çalışma Prosedürü:

1. M65 HRP (horseradish peroxidase) konjugatı dilüe edildi ve yıkama tabletleri çözüldü.
2. 25 µl pipetle standart, kontrol ve numuneler test kuyucuklarına alındı.
3. Her test kuyucuğuna 75 µl dilüe edilmiş M65 HRP konjugatı eklendi.
4. 2 saat boyunca plate shaker'da (600 rpm) bekletildi.
5. 5x400-500 µl ile plaka yıkayıcısında yıkandı.
6. Her test kuyucuğu başına 200 µl TMB (tetramethylbenzidine) substrası eklendi ve karanlıkta 20 dakika bekletildi.
7. Her test kuyucuğu başına 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 5-10 saniye boyunca çalkalandı. 5-30 dakika sonra da absorbans değerleri okundu.

M30 APOPTOSENSE ELISA

M30 Apoptosense® ELISA, serum ve plazmada apoptoza bağlı kaspazla parçalanmış keratin 18'in (ccK18, K18Asp396 veya M30 neo-epitopu) kantitatif tayini için tek adımlı bir in vitro immünoassaydir.

Kaspazlar apoptoz sırasında çeşitli hücrel proteinleri ayırır. Epitelyal hücrelerde, bu substratlardan biri, ara filament bir protein olan keratin 18'dir (K18). M30 antikoru, aspartik asit artığı 396'dan sonra (177) K18'in kaspaz tarafından bölünmesinden sonra ortaya çıkan bir neo-epitopu tanıır. (178).

M30 Apoptosense ELISA, K18Asp396 neo-epitopunu içeren çözünür kaspaz ile parçalanmış K18 (ccK18) parçalarının seviyelerini ölçer. Epitelyal hücrelerin apoptozisi indüklendikten sonra, hücre ekstraktlarında ilk olarak ccK18 artışları gözlenir. Ekstraselüler aralığa antijenin salınması daha sonra oluşur ve apoptotik cisimlerin sekonder nekrozuna bağlıdır (179)

M30 Apoptosense ELISA, toplam K18'i ölçen M65® ELISA (PEVIVA Prod. No. 10020) ile kombinasyon halinde kullanılabilir. İki tahlili birleştirmek, hücre ölüm modunun değerlendirilmesi için yararlıdır (180).

M30 Apoptosense ELISA insan kaspazla parçalanmış K18'i tespit eder, ancak kaspazla ayrılmış fare, sıçan veya köpek K18'i tespit etmez (181). M30 Apoptosense ELISA, onkoloji, hepatoloji ve transplantasyon alanlarında araştırma, klinik tanı ve klinik çalışmalarda kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

M30 APOPTOSENSE ELISA Çalışma Prosedürü:

1. M30 konjugatı dilüe edildi ve yıkama tabletleri çözüldü.
2. 25 µl pipetle standart, kontrol ve numuneler test kuyucuklarına alındı.
3. Her test kuyucuğu başına 75 µl dilüe edilmiş M30 konjugatı eklendi.
4. 4 saat boyunca plate shaker'da (600 rpm) bekletildi.
5. 5x400-500 µl ile plaka yıkayıcısında yıkandı.
6. Her test kuyucuğu başına 200 µl TMB (tetramethylbenzidine) substrası eklendi ve karanlıkta 20 dakika bekletildi.

7. Her test kuyucuğu başına 50 µl stop solüsyonu eklendi ve 5-10 saniye boyunca çalkalandı. 5-30 dakika sonra da absorbans değerleri okundu.

TAS, TOS VE OSİ Çalışma Prosedürleri:

TAS düzeyi ölçümü: Numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz azaltılmış ABTS formuna indirger. 660 nm'de absorbans değişimi, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile ilgilidir. Test, geleneksel olarak bir Vitamin E analogu olan Trolox Ekvivalanı olarak adlandırılan stabil bir antioksidan standart çözeltisiyle kalibre edilir. Sonuçlar mmol Trolox® q / L olarak ifade edilir.

TAS Normal Aralık:

İnsan Serumunda: 1.20 – 1.50 mmol/L (1200 – 1500 umol/L)

TOS düzeyi ölçümü: Demir iyonu asidik bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks yapar. Kullanılan kitlerle örneklemlerin içerisinde bulunan oksidanların Fe+2'yi Fe+3'e yükseltgenmesi sonrasında ortaya çıkan renk değişikliğinin, oksidan maddelerin miktarının spektrofotometrik yöntemlerle ölçümü temeline dayanan Erel'in TOS yöntemi kullanılarak ölçüldü. Analiz, hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden (µmol H2O2Equiv./L) ifade edildi ().

TOS Normal Aralık:

İnsan Serumunda: 4.00 – 6.00 µmol/L (400 – 600 umol/hL)

TOS' un TAS' a oranı OSI olarak tanımlanır ve oksidatif stresin bir belirtecidir. OSİ değeri aşığıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$OSİ = [(Trolox denklem / L \text{ } \mu\text{mol TAS}) (TOS, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq / L}) /].$$

8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine) ELISA Kiti

Bu ELISA kiti, yöntem olarak Kompetatif ELISA yöntemini kullanır. Bu kitle sağlanan mikrotitre plakası, 8-OHdG ile önceden kaplanmıştır. Fazla konjugat ve bağlanmamış numune standart plakadan yıkanır ve her mikrolaka kuyusuna HRP-Streptavidin (SABC) eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra her bir göze bir TMB substrat çözeltisi eklenir. Enzim-substrat reaksiyonu, bir sülfürik asit çözeltisinin eklenmesiyle sonlandırılır ve renk değişimi, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Testin uygulanma basamakları aşağıda verilmiştir.

8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine) ELISA Kiti Çalışma Prosedürü:

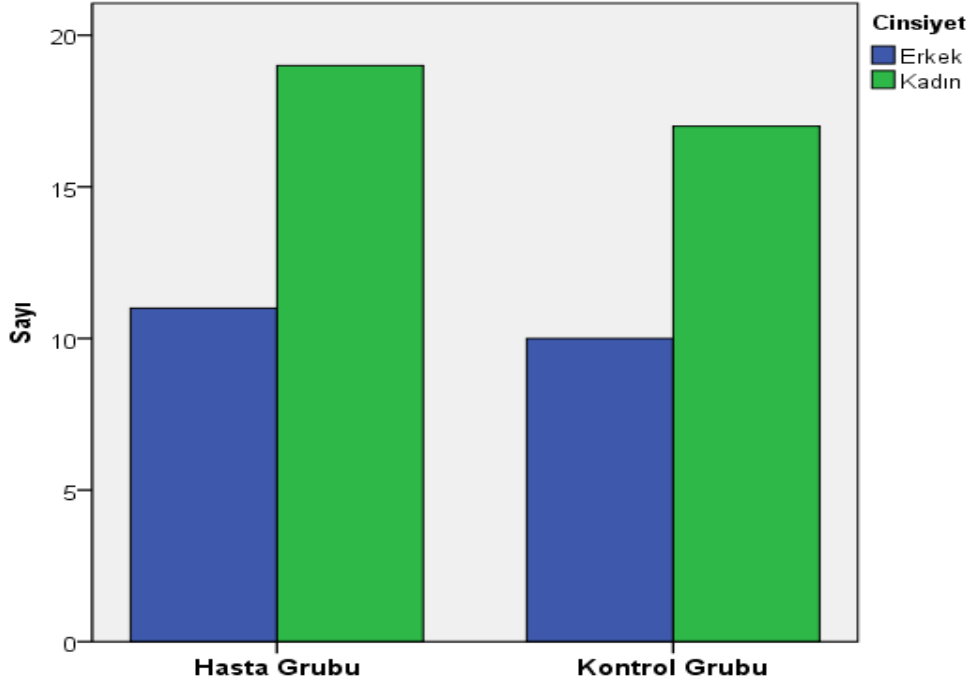
1. Standart, numune ve kontrol kuyucukları eklenmeden önce plaka 2 kez yıkandı.
2. Her kuyucuğa 50µL standart veya numune eklendi.
3. Her bir oyuğa 50µL Biotin tespit antikoru eklendi.
4. 37 ° C'de 45 dakika inkübe edildi.
5. Sonrasında 3 kez yıkandı.
6. Her kuyuya 100 µL SABC (HRP-Streptavidin Conjugate) çalışma solüsyonu eklendi ve 30 dakika 37 ° C'de inkübe edildi.
7. Sonrasında 5 kez yıkandı.
8. 90µL TMB substratı eklendi. 15-20 dakika 37 ° C'de inkübe edildi.
9. 50 µL durdurma çözeltisi (stop solution) eklendi. 450nm'de okundu.
Sonuçlar hesaplandı.

3. 2. İstatistiksel Analiz

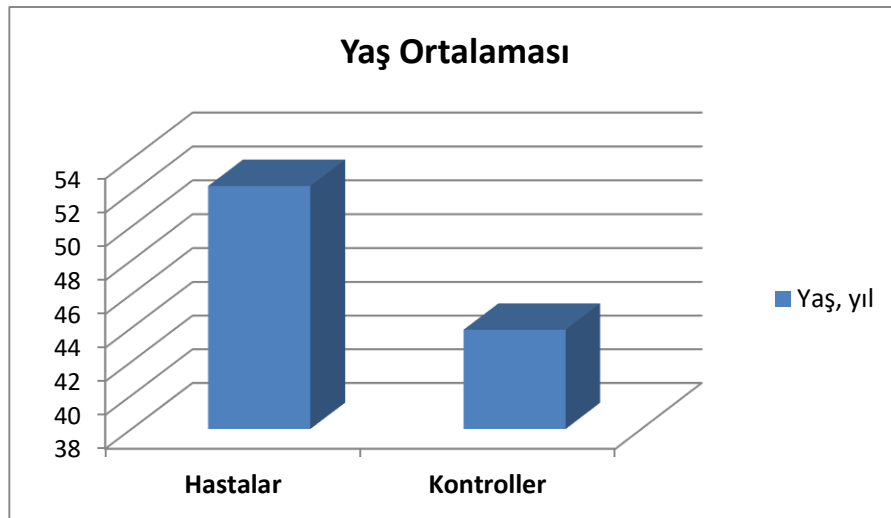
Ölçümle edilen nümerik (sayısal) veriler ortalama ve standart deviyasyon (standart sapma) değerleri ile verildi. Nümerik değerlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanarak saptandı. Veri dağılımı normal dağılıma uyan ikili grup karşılaştırmalarında Bağımsız Gruplar t-testi (Student t testi) uygulandı. Veri dağılımı normal dağılıma uymayan ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Aynı hasta grubunda yapılan iki ölçümün sonuçlarının karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Bağımlı gruplar t-testi, veriler normal dağılıma uymuyorsa Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal veriler arasında ilişkileri araştırırken; normal dağılıma uyan sayısal veriler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan sayısal veriler için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sayımla elde edilen nominal veya ordinal veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Bağımsız gruplar arasında nominal veya ordinal verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS vs.15 programı ile yapıldı. P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 kanser hastası (11 erkek, 19 kadın) ve 27 sağlıklı kontrol bireyi (10 erkek, 17 kadın) alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında erkek/kadın oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,995$) (Şekil-7). Hasta grubunun yaş ortalaması ($52,4 \pm 15,2$ yıl), kontrol grubundan ($43,9 \pm 15,1$ yıl) anlamlı yüksek bulundu ($p=0,038$) (Şekil-8).



Şekil-7: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları ($p>0,05$)



Şekil-8: Hastalar ve kontrol grubu bireylerin yaş ortalamaları karşılaştırılması ($p=0,038$)

Hasta grubunun yaş, cinsiyet ve kanser tanıları Tablo 1 'de verilmiştir. Meme, akciğer, prostat ve kolon kanseri gibi birçok kanser türünün hastalarımızda mevcut olduğu görülmektedir (Tablo-3).

Tablo-3: Çalışmaya alınan kanser hastalarının yaş, cinsiyet ve hastalık tanıları

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tanı
1	23	2	Yolk Sac Tm.
2	73	2	İnvaziv Ductal Ca (Meme Ca)
3	51	1	Akciğer Adeno Ca
4	67	2	Rektum Adeno Ca
5	22	2	Disgerminom
6	62	1	Prostat Ca
7	55	2	İnfiltratif Ductal Ca (Meme Ca)
8	64	2	Pr. Bilinmeyen Metastatik Ca
9	40	1	Akciğer Adeno Ca
10	48	2	Kolon Müsinöz Adeno Ca
11	58	2	Kolon Adeno Ca
12	38	2	İnvaziv Ductal Ca (Meme Ca)
13	49	2	İnvaziv Ductal Ca (Meme Ca)
14	45	2	Pankreas Ca
15	44	1	Akciğer Adeno Ca
16	57	2	Kolon Adeno Ca
17	62	2	Nüks Over Ca
18	77	1	Akciğer Scc
19	69	1	Akciğer Malign Epitelyal Tm
20	51	2	Pr. Bilinmeyen Metastatik Ca
21	33	2	İnfiltratif Ductal Ca (Meme Ca)
22	44	2	Meme Ca
23	31	2	B Hücreli High Grade Lenfoma
24	32	2	İnvaziv Ductal Ca (Meme Ca)
25	65	1	Akciğer Scc
26	66	1	Larinx Ca (Epidermoid Ca)
27	66	2	Rcc (Transizyonel Hc.Li)
28	65	1	Akciğer Scc
29	43	1	Pankreas Ca
30	72	1	Mide Ca (Müsinöz Karsinom)

Tablo-4: Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları ve alacakları kemoterapi protokolleri

	HASTA ADI VE SOYADI	TANI	ALACAĞI KT
1	H.A.	Yolk Sac Tümörü	Bleomisin 30 mg,Etoposide 151 mg,Cisplatin 30 mg
2	A.Y.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca)	Zoledronik asit,Anastrozol,Zentius-D
3	A.K.	Akciğer Adenokarsinomu	Pemetrexed 990 mg,Carboplatin 700 mg
4	M.M.	Rectum Adenokarsinomu	Oxaliplatin 167 mg,Folinik asit 390 mg,5-fu 4500 mg
5	F.A.	Disgerminom	Bleomisin 30 mg,Etoposide 160 mg, Cisplatin 32 mg
6	F.K.	Prostat Karsinomu	Docetaksiel 166 mg,Goserelin 1x1, Zoledronik asit,Bicalutamide 150 mg
7	F.T.	İnfiltratif Ductal Karsinom (Triple Negatif Meme Ca)	Carboplatin 700 mg,Gemcitabine 1750 mg
8	G.S.	Metastatik Neoplazi (Primeri Bilinmeyen)	Carboplatin 570 mg,Paklitaksiel 175 mg
9	A.K.	Akciğer Adenokarsinomu	Pemetrexed 970 mg,Carboplatin 700 mg
10	H.K.	Kolon Müsinöz Adenokarsinom	Oxaliplatin 150 mg, Folinik asit 350 mg, 5-fu 4220 mg, Bevasizumab 325 mg
11	F.U.	Kolon Adenokarsinomu	Oxaliplatin 124 mg, Folinik asit 292 mg, 5-fu 3500 mg
12	A.K.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca)	Siklofosfamid 1130 mg, Adriamisin 110 mg
13	Y.Ö.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca)	Carboplatin 845 mg, Dosetaksiel 130 mg, Herceptin 136 mg
14	C.K.	Pankreas Ca	Oxaliplatin 120 mg, Irinotekan 250 mg, Folinik asit 560 mg, 5-fu 560 mg (bolus), 5-fu 3360 mg (infüzyon)
15	N.B.	Akciğer Adenokarsinom	Pemetrexed 810 mg, Carboplatin 730 mg
16	Ş.K.	Kolon Adenokarsinomu	Oxaliplatin 138 mg, Folinik asit 325 mg, 5-fu 3910 mg, Bevasizumab 310 mg
17	İ.A.	Nüks Over Karsinomu	Carboplatin 700 mg, Paklitaksiel 300 mg, Bevacizumab 1450 mg
18	M.A.	Akciğer Skuamoz Hücreli Karsinomu	Karboplatin 500 mg, Docetaksiel 110 mg
19	A.Ö.	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomu (KHDAK)	Karboplatin 280 mg, Paklitaksiel 187 mg
20	H.Ç.	Primeri Bilinmeyen Metastatik Tümör (adenokarsinom infiltrasyonları)	Karboplatin 650 mg, Paklitaksiel 320 mg
21	S.Y.	İnfiltratif Duktal Karsinom (Meme Ca)	Siklofosfamid 1000 mg, Adriamisin 100 mg
22	A.K.	İnvaziv Duktal Karsinom (Meme Ca)	Siklofosfamid 1000 mg, Adriamisin 100 mg
23	S.K.	B Hücreli Yüksek Grade Lenfoma	Siklofosfamid 1280 mg, Vincristin 2 mg, Prednol 96 mg, Adriamisin 85 mg, Rituximab 640 mg
24	B.E.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca)	Siklofosfamid 825 mg, Adriamisin 83 mg
25	M.E.T.	Akciğer Skuamoz Hücreli Karsinom	Karboplatin 500, Gemcitabine 1500
26	C.Ç.	Rectum Adenokarsinomu	5-fu 466 mg
27	K.E.	Larinks Karsinomu	Cisplatin 120 mg, 5-fu 1200 mg, Docetaksiel 120 mg
28	M.B.	Renal Transizyonel Hücreli Karsinom	Karboplatin 500 mg, Gemcitabine 1750 mg
29	S.Ç.	Akciğer Skuamoz Hücreli Karsinom	Karboplatin 640 mg, Docetaksiel 140 mg
30	Ş.İ.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca)	Paklitaksiel 150 mg, Trastuzumab 515 mg, Pertuzumab 420 mg
31	F.Y.	Kolanjiyoselüler Karsinom	Cisplatin 35 mg, Gemcitabine 1450 mg
32	A.Y.	Rectum Adenokarsinomu	5-fu 372 mg
33	İ.H.A.	Pankreas Karsinomu	Oxaliplatin 135 mg, Irinotekan 290 mg, Folinik asit 320 mg, 5-fu 3800 mg
34	N.R.	Mide Müsinöz Karsinom	Oxaliplatin 120 mg, Folinik asit 350 mg 5-fu 3500 mg

Çalışmaya dahil edilen 34 hasta kemoterapi başlangıcından kemoterapi kürlerinin bitimine kadar klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri verileri açısından izlendi. Çalışmaya dahil olan 2 hasta kemoterapileri devam ederken plevral effüzyon, pulmoner emboli ve perikardiyal effüzyon gibi komplikasyonlarla yoğun bakıma yattı ve yoğun bakımda ex oldular.

20 hastanın tümör/metastaz dokusunun radyolojik olarak regrese olduğu, 10 hastanın kitlesinin progrese olduğu, 4 hastanın kitlesinin stabil seyrettiği görüldü.

Hasta grubunda ölçülen biyokimyasal parametrelerin medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerleri Tablo-5'te gösterilmiştir. Biyokimyasal değişkenlerin hasta ve kontrol grubu ortalama ve standart deviyasyon (standart sapma) değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları ise Tablo 5'te ve Şekil 9-13'de gösterilmiştir.

Tablo-5: Hasta grubunda ölçülen biyokimyasal parametrelerin medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerleri

	KT Öncesi Hasta (n=30)			KT sonrası Hasta (n=30)			Kontrol Grubu (n=27)		
	Medyan	Min	Maks	Medyan	Min	Maks	Medyan	Min	Maks
8-OHdG, ng/ml	1,74	1,44	4,45	2,63	1,55	5,20	1,74	1,20	2,18
M30, U/L	207,1	106,7	473,5	180	118,9	315,00	141,9	80,1	228,1
M65, U/L	517	212	990,8	492	255,8	910,00	245,4	188,3	593,3
TAS, µmol/L	1,06	0,44	1,84	0,93	0,46	1,66	1,23	0,94	1,45
TOS, µmol/L	11,9	2,2	30,2	10,7	7,4	23,2	8,2	7,0	13,2
OSI, oran	1,22	0,13	2,46	1,20	0,77	2,77	0,70	0,53	0,94

8-OHdG:..... M30:..... M65:..... TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidan status, OSI: Oksidatif stres indeksi; Med: Medyan (Ortanca), Min: Minimum, Maks: Maksimum

Buna göre hasta grubu kemoterapi öncesi 8-OHdG değerleri kemoterapi sonrası değerlerden anlamlı düşük ($p<0,001$) bulundu (Tablo-6).

M30 kemoterapi öncesi değerleri ise, kemoterapi sonrası değerlerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek (239 U/L ve 185 U/L, $p=0,018$) bulundu (Tablo-6).

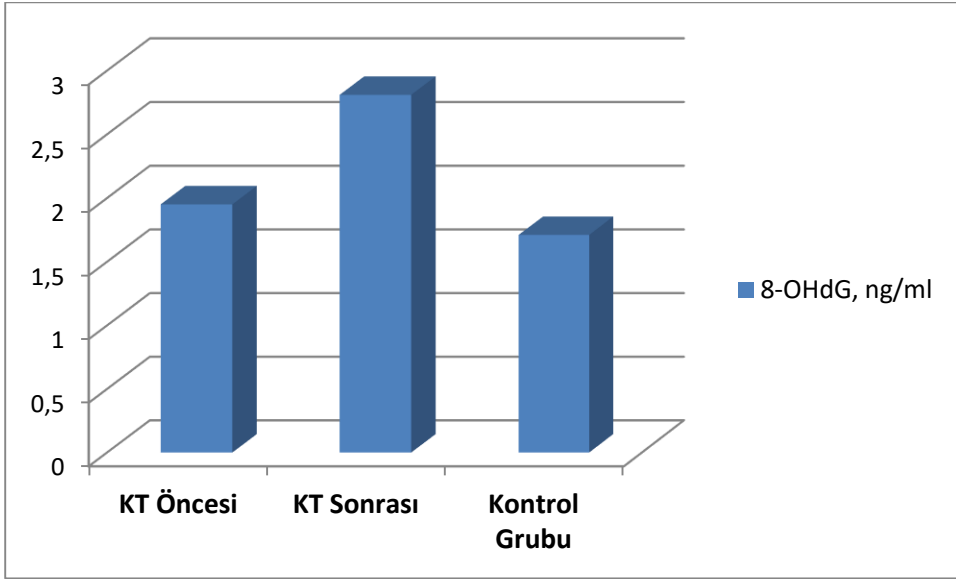
Ancak M65, TAS, TOS ve OSİ değerleri bakımından kemoterapi öncesi ve sonrası hasta değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (her birisi için, $p>0,05$) (Tablo-6).

Hasta grubunun kemoterapi öncesi değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 8-OHdG düzeyleri bakımından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p=0,240$) (Tablo-6).

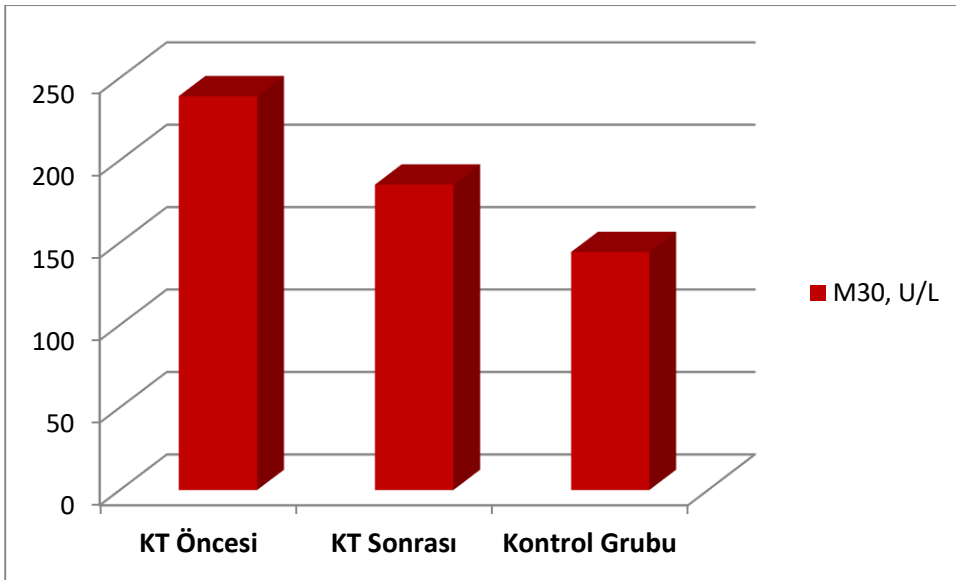
Tablo-6. Biyokimyasal değerlerin hasta grubu kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	KT Öncesi Hasta (n=30) ¹		KT sonrası Hasta (n=30) ²		Kontrol Grubu (n=27) ³		1-2p	1-3p	2-3p
	Ort	SD	Ort	SD	Ort	SD			
8-OHdG, ng/ml	1,95	0,59	2,81	0,90	1,71	0,24	<0,001	0,240	<0,001
M30, U/L	238,9	109,5	185,2	52,7	144,3	36,6	0,018	<0,001	0,004
M65, U/L	558,7	222,8	491,4	165,9	292,1	100,5	0,185	<0,001	<0,001
TAS, µmol/L	1,06	0,30	0,96	0,27	1,26	0,12	0,217	<0,001	<0,001
TOS, µmol/L	12,9	5,1	12,3	4,0	8,8	1,9	0,688	<0,001	<0,001
OSI, oran	1,29	0,50	1,36	,55	0,70	0,12	0,673	<0,001	<0,001

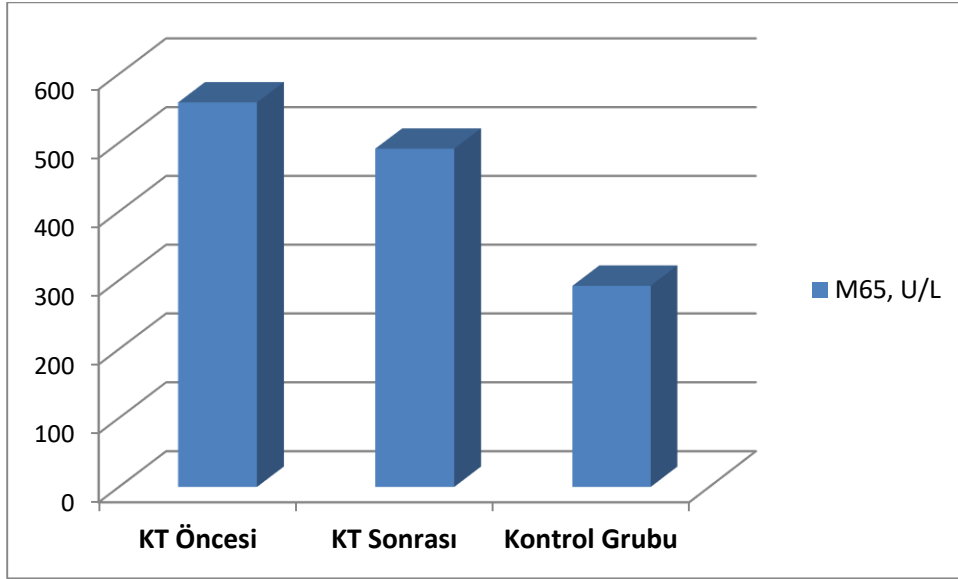
KT: Kemoterapi, 8-OHdG:M30:....., M65:....., TAS: Total antioksidan status, TOS: Total oksidan status, OSI: Oksidatif stres indeksi; Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Maks: Maksimum



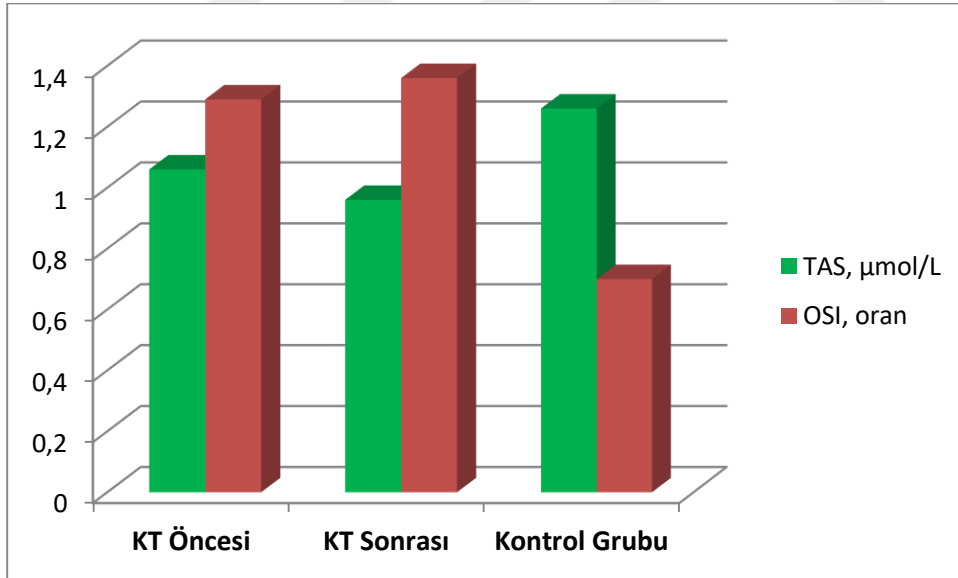
Şekil-9: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu 8-OHdG düzeyleri



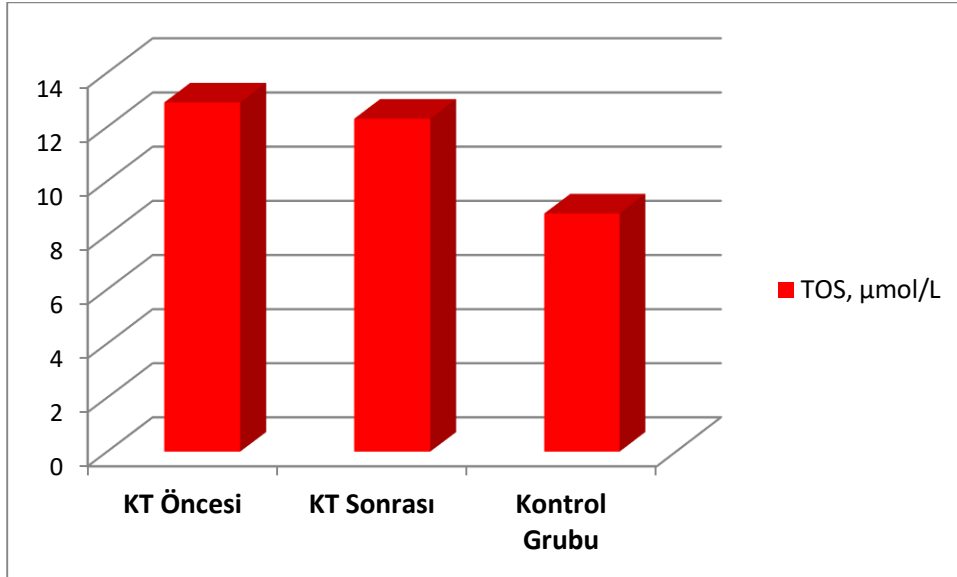
Şekil-10: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu M30 düzeyleri



Şekil-11: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu M65 düzeyleri



Şekil-12: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu total antioksidan status (TAS) ve oksidatif stres indeks (OSI) düzeyleri



Şekil-13: Kemoterapi (KT) öncesi-sonrası ve kontrol grubu Total oksidatif Status (TOS) düzeyleri

Ancak M30, M65, TOS ve OSİ düzeylerinin KT öncesi hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo-6).

TAS değeri ise KT öncesi hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu (1,06 µmol/L ve 1,26 µmol/L; $p < 0,001$) (Tablo-6).

Hasta grubunda ölçülen tüm parametrelerin hem kemoterapi öncesi, hem de kemoterapi sonrası düzeyleri, kadın ve erkek hastalar arasında karşılaştırılarak Tablo-7’te gösterilmiştir. Buna göre tüm biyokimyasal değişkenlerin (8-OHdG, M30, M65, TAS, TOS ve OSİ) kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası düzeyleri bakımından, kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (tüm değişkenler için, $p > 0,05$) (Tablo-7).

Tablo-7: Hasta grubunda cinsiyete göre biyokimyasal değerlerin ortalamalarının karşılaştırılması

	Cinsiyet				P
	Erkek (n=11)		Kadın (n=19)		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
8-OHdG, ng/ml	1,99	0,85	1,92	0,40	0,395
M30, U/L	249,1	96,5	233,1	118,5	0,525
M65, U/L	615,9	223,2	525,6	221,7	0,395
TAS, µmol/L	0,99	0,35	1,10	0,27	0,372
TOS, µmol/L	11,3	3,9	13,8	5,6	0,525
OSI, oran	1,33	0,64	1,26	0,41	0,767
8-OHdG-2*, ng/ml	3,20	0,98	2,58	0,78	0,070
M30-2*, U/L	184,9	56,5	185,4	52,0	0,933
M65-2*, U/L	507,3	173,5	482,2	165,4	0,641
TAS-2*, µmol/L	0,96	0,29	0,97	0,26	0,933
TOS-2*, µmol/L	11,6	3,2	12,7	4,4	0,611
OSI-2*, oran	1,30	0,46	1,40	0,60	0,832

*-2: Kemoterapi sonrası ölçüm sonuçları, SD: Standart deviyasyon

Kontrol grubunda ölçülen parametreler arası korelasyonlar Tablo-8’de verilmiştir. Buna göre TAS ve TOS arasında ($r=0,550$; $p=0,003$) ve TAS ile OSİ arasında ($r=0,879$; $p<0,001$) anlamlı pozitif korelasyonlar bulundu (Tabl-8). Kontrol grubunda 8-OHdG, M30 ve M65 değerleri, kendi aralarında ve TOS-TAS-OSİ ile herhangi bir anlamlı korelasyona sahip değildi ($p>0,05$) (Tablo-8).

Tablo-8: Kontrol grubunda biyokimyasal değişkenler arası korelasyonlar

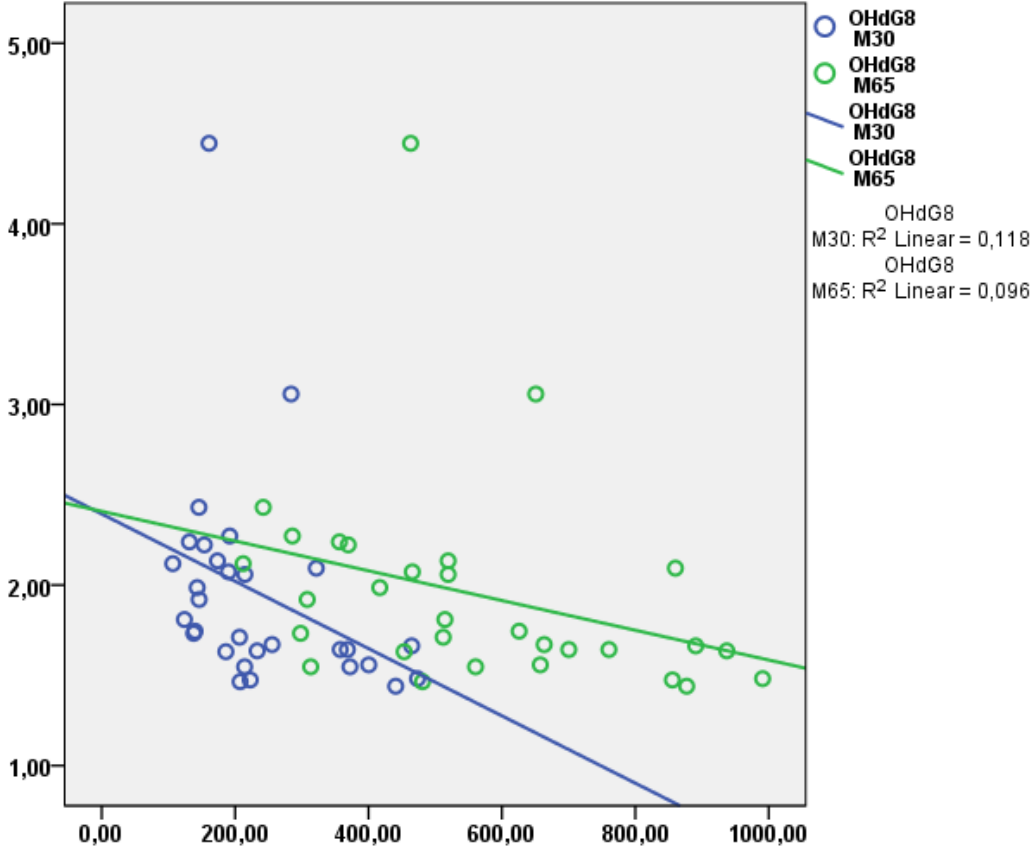
		M30	M65	TAS	TOS	OSI
8-OHdG	r	0,142	0,160	0,198	0,171	0,101
	p	0,479	0,426	0,322	0,394	0,615
M30	r		-0,100	0,140	-0,252	-0,379
	p		0,621	0,487	0,205	0,055
M65	r			0,141	-0,072	-0,155
	p			0,483	0,721	0,439
TAS	r				0,550**	0,089
	p				0,003	0,657
TOS	r					0,879**
	p					<0,001

Hasta grubunda kemoterapi öncesi ölçülen biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo-9'da gösterilmiştir. Buna göre 8-OHdG ve M30 arasında ($r=-0,557$; $p=0,001$) ve 8-OHdG ile M65 arasında ($r=-0,510$; $p=0,004$) orta düzeyde negatif korelasyonlar saptandı (Tablo-9) (Şekil-14). Ayrıca kemoterapi öncesi M30 ile M65 arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon ($r=0,788$; $p<0,001$) saptandı (Tabl-9) (Şekil-14). Ancak M65 ile TOS arasındaki saptanan zayıf pozitif bir korelasyon ($r=0,524$; $p=0,045$) dışında; 8-OHdG, M30, M65 ve TAS-TOS-OSİ arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (tümü için, $p>0,05$) (Tabl-9).

Tablo-9: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ölçülen biyokimyasal parametrelerin kendi aralarındaki korelasyonları

		M30	M65	TAS	TOS	OSİ
8-OHdG	r	-0,557**	-0,510**	0,229	-0,008	-0,356
	p	0,001	0,004	0,223	0,968	0,053
M30	r		0,788**	-0,120	0,121	0,290
	p		<0,001	0,527	0,524	0,120
M65	r			-0,121	0,045	0,200
	p			0,522	0,814	0,289
TAS	r				0,459*	-0,296
	p				0,011	0,112
TOS	r					0,601**
	p					<0,001

Kemoterapi öncesi hasta grubunda TAS ile TOS arasında zayıf pozitif ($r=0,459$; $p=0,011$) ve TOS ile OSİ arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon ($r=0,601$; $p<0,001$) saptandı (Tablo-9).



Şekil-14: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ölçülen 8-OHdG ile M30 ve M65 arası ilişki (p<0,05)

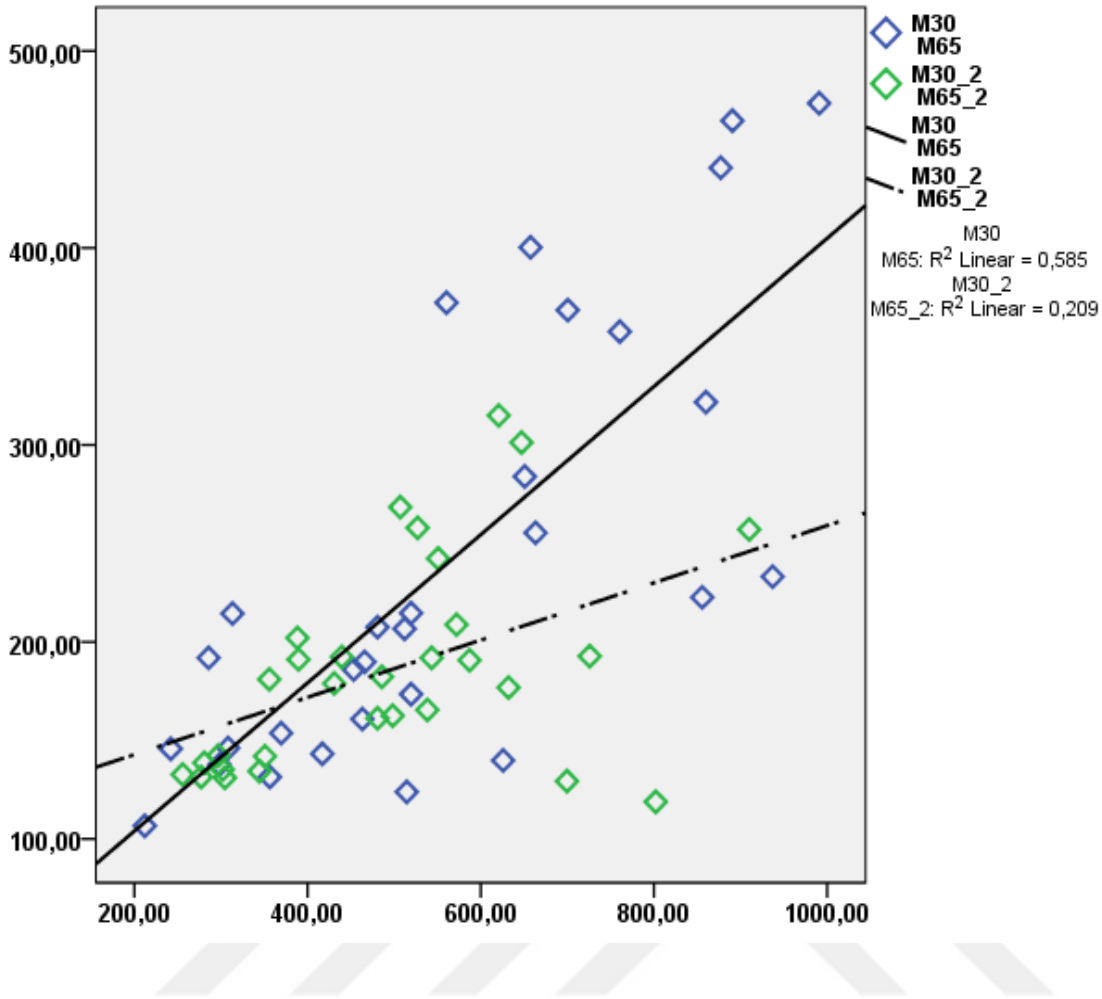
Hasta grubunda, kemoterapi öncesi ve sonrasında ölçülen 8-OHdG değerleri arasında anlamlı orta düzey bir korelasyon ($r=0,504$, $p=0,005$) saptandı (Tablo-10). Ayrıca kemoterapi öncesi 8-OHdG ile kemoterapi sonrası M30 ($p=0,011$) ve M65 ($p=0,025$) arasında anlamlı zayıf negatif korelasyonlar saptandı (Tablo-10).

Hasta grubunda kemoterapi öncesi ölçülen M65 değeri ile kemoterapi sonrası ölçülen TOS-2 ve OSİ-2 değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyonlar (sırasıyla $r=0,468$; $p=0,009$ ve $r=0,525$; $p=0,003$) (Tabl-10).

Kemoterapi öncesi TAS ile kemoterapi sonrası TOS arasında zayıf negatif bir korelasyon ($r=-0,362$; $p=0,049$); kemoterapi öncesi TOS ile kemoterapi sonrası TAS arasında zayıf pozitif bir korelasyon ($r=0,371$; $p=0,016$) saptandı (Tablo-10).

Tablo-10: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ve sonrası ölçümler arası korelasyonlar

		8-OHdG_2	M30_2	M65_2	TAS_2	TOS_2	OSI_2
8-OHdG	r	0,504**	-0,457*	-0,408*	0,151	-0,070	-0,095
	p	0,005	0,011	0,025	0,425	0,711	0,618
M30	r	-0,001	0,348	0,436*	0,124	0,308	0,294
	p	0,995	0,060	0,016	0,514	0,098	0,115
M65	r	-0,065	0,216	0,268	-0,053	0,468**	0,525**
	p	0,734	0,251	0,152	0,781	0,009	0,003
TAS	r	0,150	-0,143	-0,214	-0,169	-0,362*	-0,180
	p	0,430	0,451	0,257	0,371	0,049	0,341
TOS	r	0,137	-0,215	-0,097	0,016	0,110	0,054
	p	0,471	0,255	0,612	0,934	0,564	0,776
OSI	r	-0,026	-0,038	0,057	0,058	0,268	0,140
	p	0,890	0,844	0,766	0,760	0,152	0,459
OHdG2	r		-0,306	0,155	0,239	-0,213	-0,183
	p		0,100	0,415	0,203	0,260	0,333
M30_2	r			0,468**	0,058	0,169	0,025
	p			0,009	0,760	0,373	0,897
M65_2	r				0,084	0,128	0,095
	p				0,658	0,500	0,618
TAS_2	r					0,250	-0,489**
	p					0,182	0,006
TOS_2	r						0,642**
	p						<0,001



Şekil-15: Hasta grubunda kemoterapi öncesi ve sonrasında ölçülen M30 ile M65 düzeyleri ilişkisi

Kemoterapi sonrası M30 ile M65 arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon ($r=0,468$, $p=0,009$) saptandı (Şekil-15).

Kemoterapi sonrası TAS ile OSİ arasında orta düzeyde negatif ($r=0,489$; $p=0,006$) ve TOS ile OSİ arasında iyi düzeyde pozitif ($r=0,642$; $p<0,001$) korelasyonlar saptandı (Tablo-10).

Tablo-11: Kontrol grubunda yaş ile biyokimyasal parametreler arası korelasyonlar
(Tümünde $p>0,05$)

		8-OHdG	M30	M65	TAS	TOS	OSI
Yaş	r	-0,254	-0,074	-0,293	-0,055	0,192	0,242
	p	0,201	0,712	0,138	0,786	0,337	0,225

Kontrol grubunda yaş ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (tümü için, $p>0,05$) (Tablo-11).

Hasta grubunda ise yaş ile TOS arasında orta düzeyde negatif ($r=-0,576$; $p=0,001$) ve yaş ile OSİ arasında zayıf negatif bir korelasyon ($r=-0,411$; $p=0,024$) saptandı (Tablo-12).

Hasta grubunda yaş ile 8-OHdG, M30, M65 ve TAS arasında, hem kemoterapi öncesi hem de kemoterapi sonrası ölçümlerde anlamlı korelasyonlar saptanmadı (tümü için $p>0,05$) (Tablo-12).

Tablo-12: Hasta grubunda yaş ile biyokimyasal parametreler arası korelasyonlar

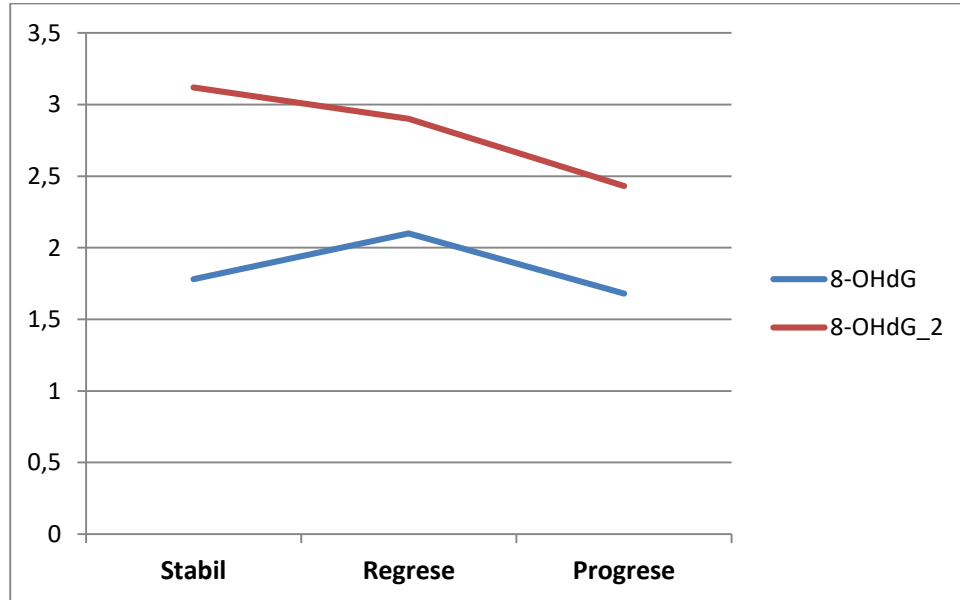
	8-OHdG	M30	M65	TAS	TOS	OSİ	8-OHdG _2	M30_2	M65_2	TAS_2	TOS_2	OSİ_2
r	0,061	0,085	0,137	-0,127	-0,576	-0,411	0,106	0,219	0,151	0,125	0,067	0,030
Yaş												
p	0,748	0,657	0,469	0,504	0,001	0,024	0,578	0,244	0,425	0,509	0,727	0,877

Hastalar tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olanlar olarak 3 alt gruba ayrılarak KT öncesi ve KT sonrası ölçülen biyokimyasal parametreler Tablo-13'te karşılaştırıldı. Buna göre stabil, regrese ve progrese alt grupları biyokimyasal değerlerinde düşük ve yüksek değerler bulunmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeylere ulaşmadı (tümü için $p>0,05$) (Tablo-13) (Şekil 16-21).

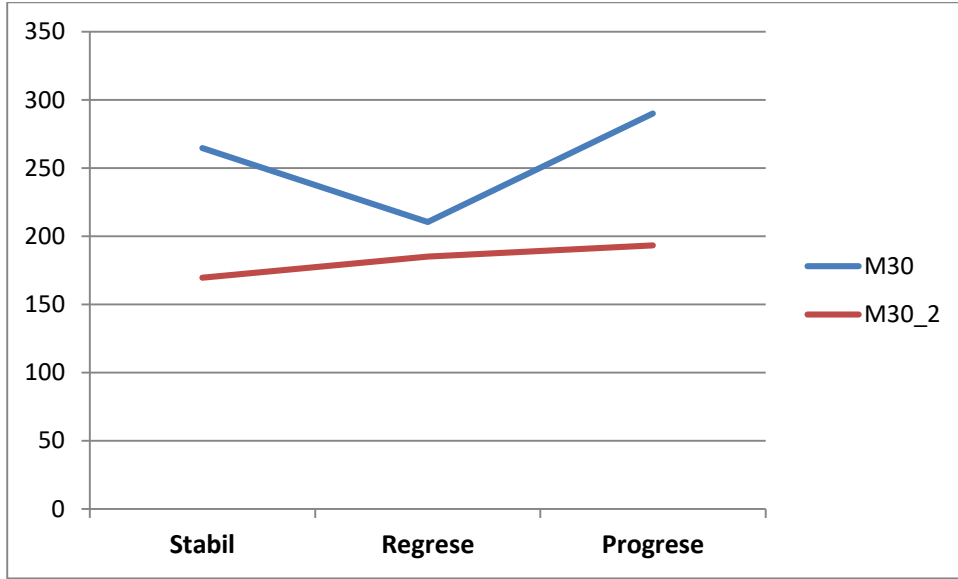
Tablo-13: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (tümünde $p>0,05$)

Değişkenler	Stabil (n=4)		Regrese (n=18)		Progrese (n=8)		P
	Median	SEM	Median	SEM	Median	SEM	
8-OHdG, ng/ml	1,78	0,14	2,02	0,17	1,65	0,07	0,183
M30, U/L	272,2	49,9	173,5	25,5	244,3	37,8	0,062
M65, U/L	778,1	129,7	464,5	50,3	608,9	72,6	0,132
TAS, $\mu\text{mol/L}$	1,06	0,10	1,04	0,08	1,16	0,11	0,919
TOS, $\mu\text{mol/L}$	10,6	2,0	11,8	1,4	13,0	1,2	0,457
OSI, oran	1,13	0,11	1,19	0,12	1,34	0,20	0,595
8-OHdG-2*, ng/ml	3,16	0,46	2,85	0,25	2,49	0,10	0,463
M30-2*, U/L	158,8	27,7	184,8	11,8	173,3	22,04	0,749
M65-2*, U/L	518,3	103,4	460,1	32,0	518,3	75,4	0,696
TAS-2*, $\mu\text{mol/L}$	0,84	0,13	0,97	0,07	0,93	0,06	0,528
TOS-2*, $\mu\text{mol/L}$	9,6	2,4	10,8	1,0	10,9	0,9	0,789
OSI-2*, oran	1,54	0,24	1,17	0,15	1,18	0,13	0,535

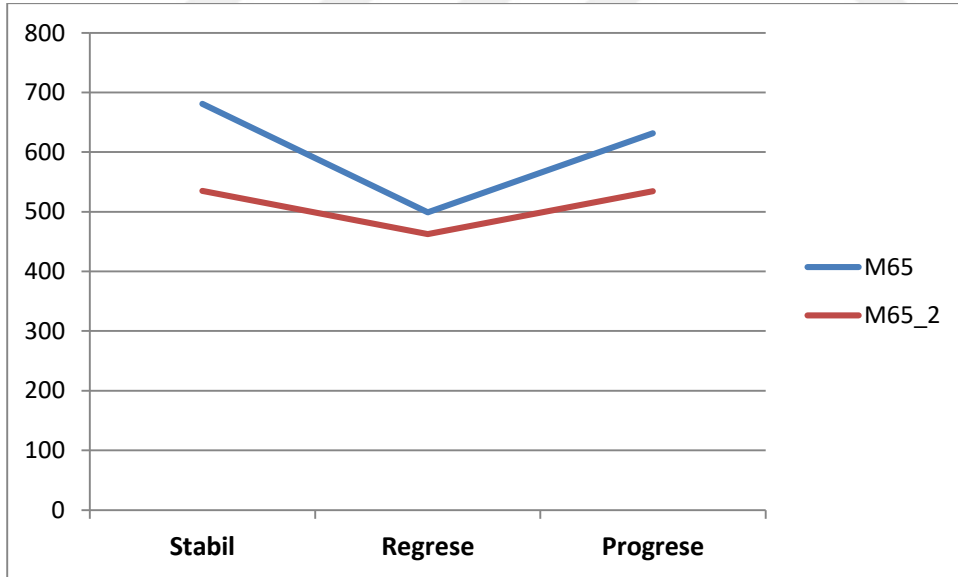
SEM: Standart hata



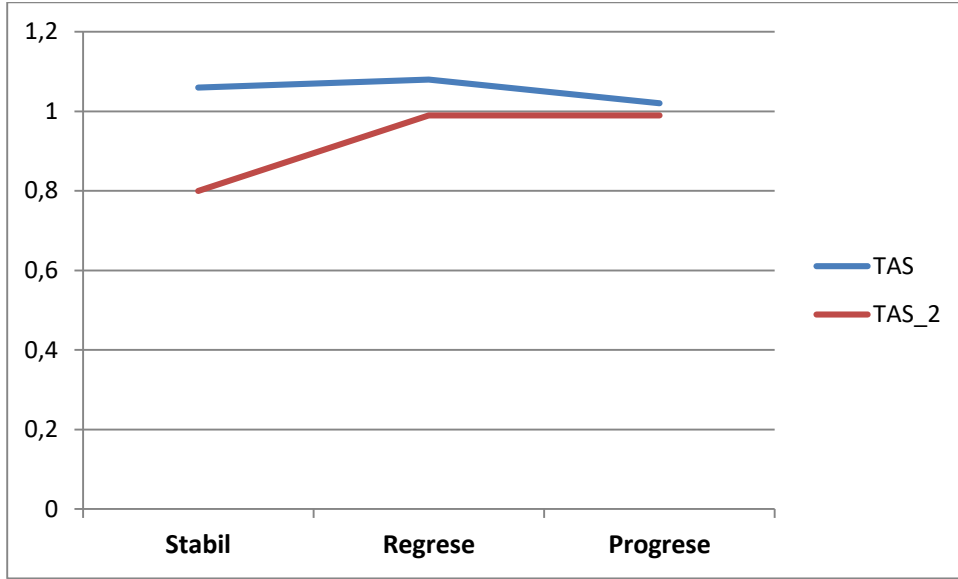
Şekil-16: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların 8-OHdG ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri



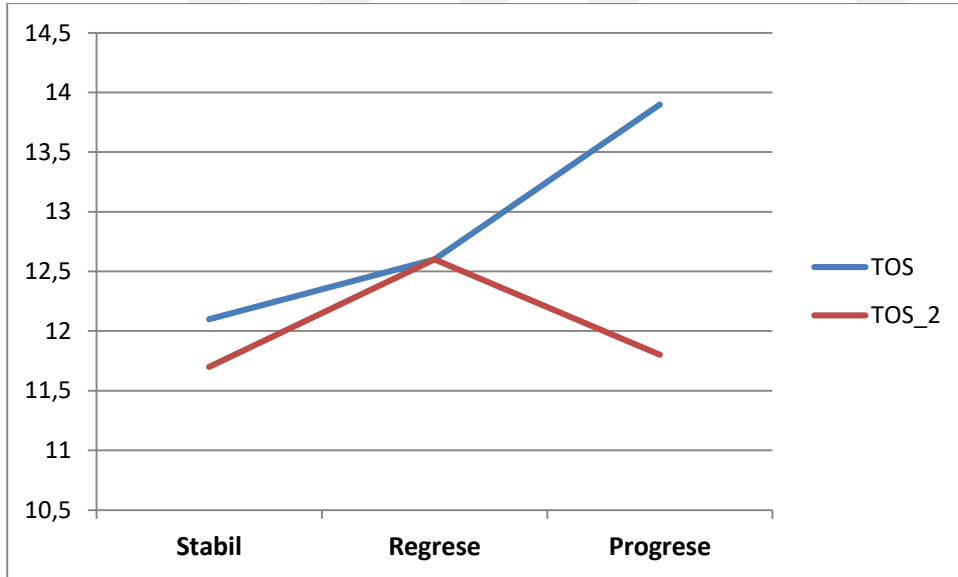
Şekil-17: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların M30 ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri



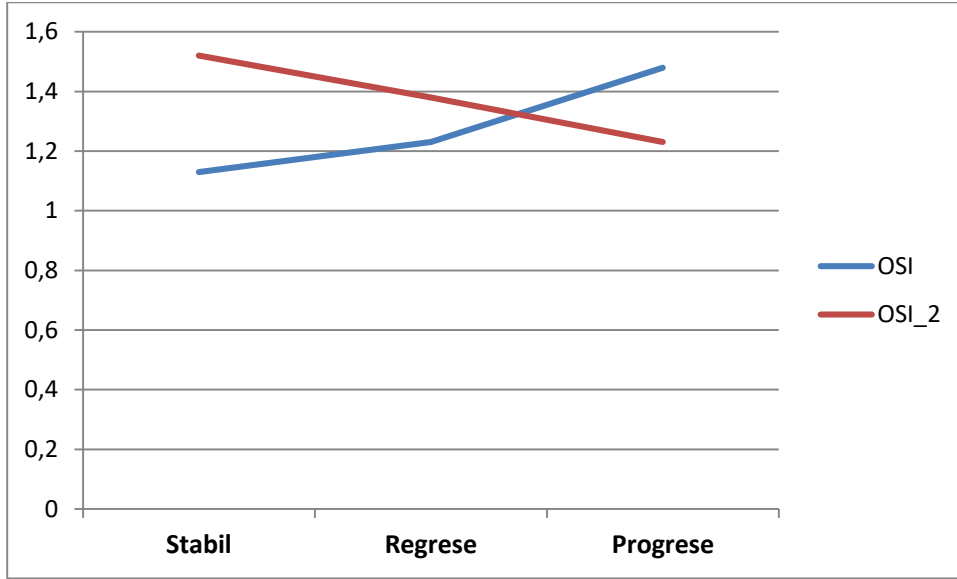
Şekil-18: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların M65 ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri



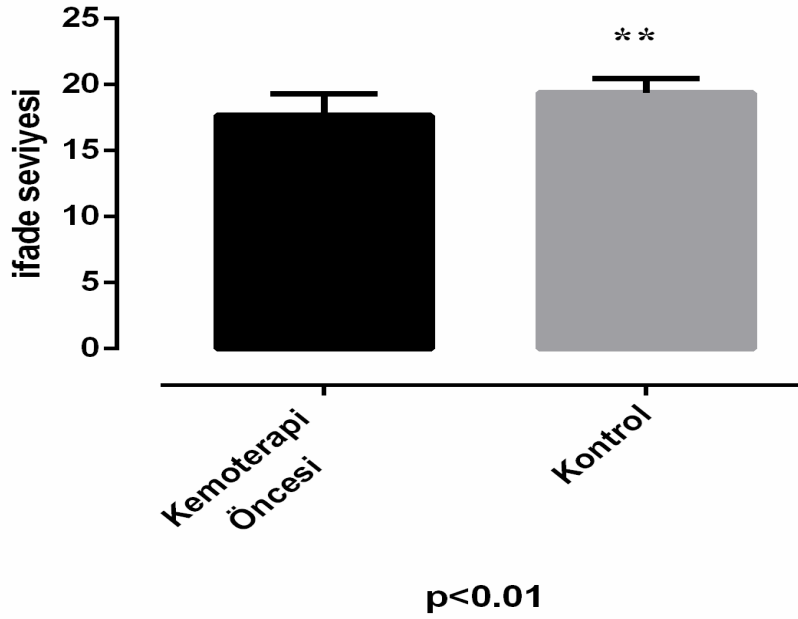
Şekil-19: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların TAS ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri



Şekil-20: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların TOS ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri

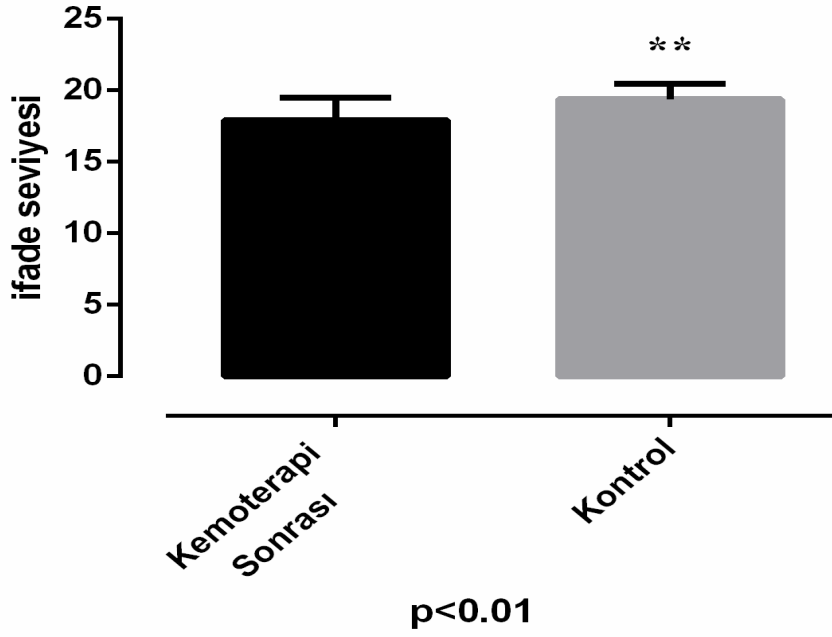


Şekil-21: Tümör kitlesi stabil kalan, regrese olan ve progrese olan hastaların OSİ ilk ve ikinci ölçüm ortalama değerleri



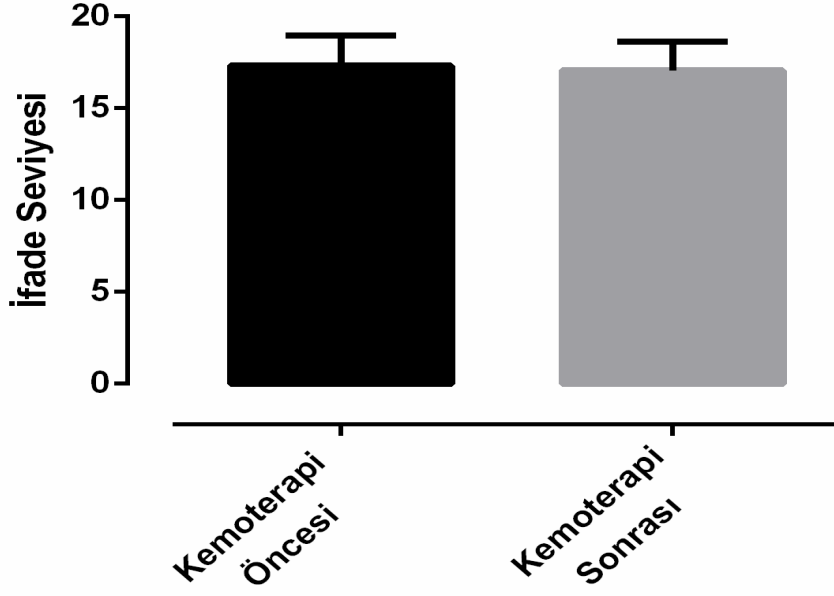
Şekil-22: Hasta grubu kemoterapi öncesi miR-29a düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Hasta grubu kemoterapi öncesi miR-29a seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında miR-29a'nın hasta grubundaki düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p < 0,01$).



Şekil-23: Hasta grubu kemoterapi sonrası miR-29a düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslanması

Hasta grubu kemoterapi sonrası miR-29a seviyesi kontrol grubu ile kıyaslandığında miR-29a'nın hasta grubundaki düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($p<0,01$). Kemoterapi alan hastalardaki uygulanan kemoterapinin miR-29a ifadesini kontrol seviyesine çekecek etkinlikte olmadığı bulundu.



P=0,566

Şekil-24: Hasta grubu kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası miR-29a düzeylerinin kıyaslanması

Kemoterapi alan hastalarda miR-29a seviyesi kemoterapi öncesi ile kıyaslandığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0,566).

Tablo-14: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(1.)

	ADI, SOYA DI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
1	H.A.	Yolk Sac Tm. KT: 24.03.2017	kc, periton	PET-BT : 15.03.2017 * Kc segment 6'da 3.4x2.4 cm nodül (suvmax:9.6) ** L3 vertebra seviyesinde sol psoas kası ön komşuluğunda 4.2x3.4 cm kitle (suvmax:13)	PET-BT : 03.07.2017 *Kc segment 6'daki lezyon kaybolmuş. (tam regresyon) **L3 vertebra seviyesinde sol psoas kası ön komşuluğundaki kitlede boyutsal ve metabolik belirgin regresyon (suvmax:14) Sonuç: <u>Regresyon</u>
2	A.Y.	İnvaziv Ductal Ca (Meme Ca) KT: 24.03.2017	kemik metastazı (T9-T10- T11,alt lomber ve sternum)	PET-BT: 23.02.2017 *Corpus sternide izlenen litik- destrüktif kemik lezyonunda suvmax:12.7	PET-BT: 19.07.2017 *Corpus sternide izlenen litik- destrüktif kemik lezyonunda suvmax:4.0 sayısal stabilite, metabolik tama yakın regresyon Sonuç: <u>Metabolik tama yakın regresyon</u>
3	A.K.	Akciğer Adeno Ca KT: 28.03.2017	sağ-sol sürrenal sternum, xifoid kemik	PET-BT: 08.03.2017 *sağ akciğer hiler bölgede sağ ana bronş distali ile orta ve alt lob bronşları sararak daraltan, sınırları net değerlendirilemeyen kitle (suvmax: 10.5) ** corpus sternide litik- destrüktif yumuşak doku komponenti olan kemik lezyonu (suvmax:13.4)	BT: 28.06.2017 * sağ akciğer alt lob superior segmentte 22x69 mm boyutlarında kitlesel lezyon **mediastende en büyüklüğü sağ paratrakeal bölgede 15x24 mm ve subkarinal bölgede 29x38 mm boyutunda olan çok sayıda lenf nodu izlenmektedir. ***sağ sürrenal glandda40x26 mm boyutunda heterojen iç yapıda kitlesel lezyon Sonuç: <u>Progresyon</u>
4	M.M.	Rectum Adeno Ca (nüks + metastatik) KT: 28.03.2017 Grade 4 nötropeni nedeniyle KT dozu %10 azaltıldı	kemik, kc, akciğer	PET-BT: 17.03.2017 *kc segment 7'de 4.4x3.1 cm metastaz (suvmax: 12.6) ** rectumda diffüz yoğun hipermetabolik görünüm, nüks, (suvmax: 20.4) ***presakral sınırı net seçilemeyen hipermetabolik lezyon (suvmax: 9.1)	PET-BT: 19.07.2017 *kc segment 7'de 5.4x4.3 cm metastaz (suvmax: 7.9) <u>metabolik regresyon, boyut artışı</u> (nekroza bağlı) ** rectumda diffüz yoğun hipermetabolik görünüm, nüks, (suvmax: 6.7) <u>metabolik regresyon</u> ***presakral sınırı net seçilemeyen hipermet lezyon (suvmax: 5.7) kısmi metabolik regresyon. Sonuç: <u>Kısmi regresyon</u>

Tablo-15: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası**Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(2.)**

	ADI SOYADI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
5	F.A.	Disgerminom KT: 03.04.2017	sol paraaortik lenf nodu	15.02.2017 MR: * sol paraaortik alanda büyüğü yaklaşık 40x28 mm boyutunda olmak üzere birkaç adet lenf nodu izlendi.	09.07.2017 MR: *eski incelemede sol paraaortik alanda tarif edilen lenf nodlarının boyutlarında oldukça küçülme olduğu izlenmiş olup en büyüğü yaklaşık 13x6 mm boyutunda ölçülmüştür. Sonuç: <u>Belirgin Regresyon</u>
6	F.K.	Prostat Ca KT: 04.04.2017	kemik	04.04.2017 PSA: 621 Vertebra metastazı mevcut	27.09.2017 PSA: 3.39 Kemik metastazlarında regresyon Sonuç: <u>Regresyon</u>
7	F.T.	İnfiltratif Ductal Ca (Triple Negatif Meme Ca)	akciğer, mediasten	06.06.2017 BT: *mediastende sağ paratrakeal, prekarinal ve subkarinal alanda büyüğü subkarinal alanda 21x12 mm boyutunda birkaç adet lenf nodu izlendi. ** sağ hiler alanda büyüğü 20x14 mm boyutunda süperior kesimdekileri konglomere görünümde lenf nodları izlendi. ***sol hiler alanda büyüğü 18x12 mm boyutunda birkaç adet lenf nodu izlendi.	Solunum sıkıntısı, plevral effüzyon ve perikardiyal effüzyon nedeni ile yoğun bakımda tedavi altına alınan hasta exitus oldu. Sonuç: <u>Exitus</u>
8	G.S.	Metastatik Neoplazi (Primeri Bilinmeyen) KT: 06.04.2017	Karaciğer	PET-BT: 30.03.2017 *kc segment 6 inferomedialinde 7.6x5.9 cm hipermetabolik kitle lezyonu (suvmax:3.7) ** tiroid bezi sol lobunda 1.3x0.9 cm nodüler hipermetabolik lezyon, 2. pr. malignite ? (suvmax: 8.9)	PET-BT: 03.07.2017 *kc segment 6 inferomedialinde 7.6x5.9 cm hipermetabolik kitle lezyonu (suvmax:3.5) (stabilite) ** tiroid bezi sol lobundaki lezyonda boyutsal anlamlı değişiklik olmamakla birlikte, metabolik kısmi regresyon izlenmiştir. (suvmax: 5.8) Sonuç: <u>Kısmi Regresyon</u>

Tablo-16: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası**Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(3.)**

	ADI SOYADI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
9	A.K.	Akciğer Adeno Ca KT: 07.04.2017	hiler lap	BT: 13.02.2017 * Her iki akciğerde büyüğü sol akciğer alt lob laterobazal segmentte yaklaşık 27x20 mm boyutlarında düzgün sınırlı multipl sayı ve boyutta parankimal nodül izlendi (met?).	BT: 03.07.2017 * Mediastende sağ paratrakeal alanda büyüğü 17x11 mm boyutlarında lenf nodları izlendi. Her iki hiler alanda büyüğü sağda 12x10 mm boyutunda birkaç adet lenf nodu izlendi. Her iki akciğerde değişik lob ve segmentlerde büyüğü sağ akciğer parakardiyak alanda 37x25 mm boyutlarında multiple sayı ve boyutta metastaz ile uyumlu olabilecek opasiteler izlendi. Sonuç: <u>Stabil Hastalık</u>
10	H.K.	Kolon Müsinöz Adeno Ca KT: 20.04.2017	over metastazı pelvik laplar	28.02.2017 PET-BT: * İnen kolon distalinde belirgin artmış FDG tutulumu gösteren duvar kalınlaşması (suvmax: 9.5) (primer malignite) ** L3 vertebra seviyesinde interaortokaval alanda izlenen 5 mm boyutunda lenf nodu (suvmax. 4.8) *** Pelvik girim düzeyinden başlayarak mesane superior kesimine kadar uzanan kistik-nekrotik komponentleri olan 14.2x16.8x10 cm boyutlarında hafif artmış FDG tutulumu olan kitle (suvmax: 4.4)	16.08.2017 PET-BT: * Lezyon izlenmedi (opere) ancak çıkan kolon(suvmax: 11.1) ve sigmoid kolon (suvmax: 8.7) belirgin artmış FDG tutulumu (inflamatuvar proces? malignite?) ** L3 vertebra seviyesinde interaortokaval alanda izlenen 5 mm boyutunda lenf nodu (suvmax: 3.8) (boyutsal ve metabolik kısmi regresyon) ***Pelvik lezyon izlenmedi (opere) Sonuç: <u>Kısmi Regresyon</u>
11	F.U.	Kolon Adeno Ca KT: 24.04.2017	peripankreatik lenf nodu + sağ akciğerde kalsifiye nodül	18.04.2017 TORAKS BT: * Sağ akciğer üst lob anterior segmentte yaklaşık 2 mm çaplı kalsifiye parankimal nodül ** Çıkan kolon düzeyinde yaklaşık 35 mm'lik segmentte duvar kalınlaşması	16.10.2017 BT: * Sağ akciğer üst lob anterior segmentte yaklaşık 2 mm çaplı kalsifiye parankimal nodül ** Kolonda kitle ile yok (opere) *** Mezenterde büyüğü supraumbilikal bölgede 14x10 mm boyutunda lenf nodları Sonuç : <u>Kısmi Regresyon</u>

Tablo-17: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(4.)

	ADI SOYADI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
12	A.K.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca) KT: 20.04.2017	Axiller Lap	18.04.2017 BT: *Sol meme üst dış kadranda 41x20 mm boyutlarında spiküle kontürlü, hiperdens lezyon **Her iki aksiller bölgede büyüğü 11x7 mm boyutlarında birkaç adet reaktif görünümlü lenf nodu	13.07.2017 Meme MR: *Sol meme üdk'da segmental tarzda, yaklaşık 41x15 mm boyutlarında spiküle kontürlü, T1a'da hipo, T2a'da hafif hiperintens, dinamik serilerde erken kontrastlanma gösterip persistan kontrastlanma gösteren (neoadjuvan terapiye sekonder) malign karakterde kitlesel lezyon izlendi. **Her iki aksiller bölgede büyüğü 1 cm çaplı birkaç adet lenf nodu Sonuç : <u>Stabil Hastalık</u>
13	Y.Ö.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca) KT: 04.05.2017	sağ paramamiller lap	12.05.2017 Meme MR: *Sağ meme üst orta-dış kadranda yaklaşık 21x20 mm boyutlarında t1aglerde hipointens, t2aglerde ara intensitede düzensiz kontürlü, küçük bir alanda cilde invazyon gösteren, çevre dokulara doğru spiküler uzanımları olan kitle lezyonu **Sağ aksiller bölgede yaklaşık 23x17 mm, 14x12 mm ve 20x7 mm boyutlarında lenf nodları ***Sol aksiller bölgede büyüğü 18x8 mm boyutlarında yağlı hilusları izlenen lenf nodları (metastaz?)	25.08.2017 Meme MR * Sa meme üst Orta-dış kadranda 17x13 mm kitle (boyutsal regresyon) ** Sağ axillada 18x12 mm laplar (boyutsal regresyon) ***Sol axillada 14x11 mm lap (boyutsal regresyon) Sonuç: <u>Regresyon</u>

Tablo-18: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(5.)

	ADI SOYADI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
14	C.K.	Pankreas Ca KT: 05.05.2017	Karaciğer	04.04.2017 MR: *Pankreas baş kesiminde yaklaşık 47x27 mm boyutlarında T1ag hipointens, T2ag heterojen hiperintens, postkontrast alınan görüntülerde heterojen kontrastlanma gösteren kitle lezyonu	24.10.2017 BT: * pankreas kuyruk kesiminde yaklaşık 33x14 mm boyutunda kistik görünüm izlendi. pankreas gövde kesiminde yaklaşık 15x12 mm boyutunda kistik görünüm izlendi. ** Karaciğer segment 6'da 17x12 mm boyutunda periferik kontrast tutan hipodens lezyon izlendi (metastaz?) Sonuç: <u>Progresyon, Metastaz</u>
15	N.B.	Akciğer Adeno Ca KT: 10.05.2017	mediasten lenf nodları	20.04.2017 BT: *Sağ akciğer üst lob posterior segmentte üst lob bronşunu saran yaklaşık 54x64 mm boyutlarında kitlesel lezyon izlendi. ** Mediastende sağ paratrakeal, paravasküler, aortikopulmoner pencerede ve sublarinal alanda, sol paratrakeal alanda, büyüğü subkarinal alanda yaklaşık 30x24 mm boyutlarında lenf nodları izlendi. *** Her iki akciğerde değişik lob ve segmentlerde, büyüğü sol akciğer üst lob anterior segmentte 25x24 mm boyutlarında multipl sayı ve boyutta parankimal nodüller izlendi (metastaz?).	12.07.2017 BT: *Sağ akciğer üst lob posteriorda hiler bölgede bronşiyal yapıları çevreleyerek daraltan yaklaşık 54 x 38 mm boyutunda düzensiz kontürlü kitle lezyonu ** Üst mediastinal prevasküler, paratrakeal, subkarinal büyüğü yaklaşık 24 x 17 mm boyutlarında çok sayıda lenf nodu izlenmiştir. *** Her iki akciğerde multipl sayı ve boyutta parankimal nodüller izlendi Sonuç: <u>Stabil Hastalık</u>
16	Ş.K.	Kolon Adeno Ca KT: 11.05.2017 – 09.08.2017	karaciğer	18.03.2017 BT: * Karaciğer segment 7'de 2 adet yakın komşuluklu, büyüğü 46x25 mm boyutlarında hipodens lezyon ** Sigmoid kolon düzeyinde en geniş yerinde 1 cm ölçülen düzensiz duvar kalınlaşmaları izlendi.	13.10.2017 BT: * Karaciğer segment 7'de 27 ve 26x32 mm boyutlarında 2 adet hipodens lezyon izlendi. ** Sigmoid rezeksiyondan dolayı kitle yok Sonuç: <u>Regresyon</u>

Tablo-19: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(6.)

	ADI SOYA DI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
17	İ.A.	Nüks Over Ca KT: 15.05.2017	Akciğer, karaciğer	24.03.2017 BT: * Karaciğer segment 6'da yaklaşık 3 cm çaplı hafif hipodens noduler lezyon ** Sağ akciğer orta lobda 5 mm çaplı nodül izlendi. ***Sol akciğer alt lobda yaklaşık 6 mm çaplı subplevral parankimal nodül ****Sağ paratrakeal bölgede milimetrik boyutta 1-2 adet lenf nofu izlendi.	07.07.2017 BT: * Karaciğer segment 5'te yaklaşık 6,5 cm hipodens lezyon (progresyon) *** Sağ akciğerdeki lezyon izlenmedi. *** Sol akciğer alt lobda yaklaşık 6 mm çapında nodül (stabil) **** Pankreas başı posterior komşuluğunda yaklaşık 22 mm çapında lap (yeni lezyon) ***** Batın sol üst kadranda büyüğü yaklaşık 2 cm çapında multipl peritoneal nodüller Peritoneal karsinamatöz lehine değerlendirildi. (progresyon, nüks) Sonuç: <u>Progresyon</u>
18	M.A.	Akciğer SCC KT: 15.05.2017	Plevra, mediasten	17.03.2017 BT * Sol akciğer üst lob anterior segmentte 70x55 mm boyutlarında kitle ** Sağ üst ve alt paratrakeal alanda, subkarinal mesafede ve sol hiler bölgede 13 mm çaplı hiperdens görünümlü lenf nodları 21.04.2017 PET-BT: * Sol akciğerde 8.6x6.7x6.0 cm boyutlarında santral kesimi hipometabolik (nekrotik) kitle (suvmax: 15.91) ** Sağ paratrakeal (suvmax: 2.67), sağ hiler (suvmax: 3.28), sol hiler (suvmax: 3.32), subkarinal (suvmax: 3.52) lenf nodları	21.12.2017 PET-BT: *Sol akciğer üst lobda non-metabolik görünüm (belirgin regresyon) ** Sağ üst ve alt paratrakeal alanda, subkarinal mesafede ve sol hiler bölgede çok sayıda hiperdens görünümlü lenf nodları (stabil) Sonuç: <u>Regresyon</u>

Tablo-20: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(7.)

	ADI SOYA DI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
19	A.Ö.	Akciğer Ca (malign epitelyal tm.) KT: 20.06.2017	mediasten	08.05.2017 BT: * Sol akciğerde 45x34 mm boyutunda kitlesel lezyon ** Sol akciğer üst lobda 6 mm çaplı parankimal nodüller *** Sağ akciğerde 5 mm çapında parankimal nodül **** Mediastende sağ paratrakeal, paravasküler, subkarinal, ve sol hiler bölgede birkaç adet lenf nodu 07.05.2017 BEYİN MR: *****Beyin parankiminde büyüğü sağ okspital lobta subkortikal alanda yaklaşık 40 mm çapında, ayrıca her iki talamusta ve sol bazal ganglionlarda da bulunan çok sayıda kistik natürde lezyon	13.07.2017 BT: * Sol akciğerde 45 x 40 mm ebatında düzensiz sınırlı ploro parankimal fibrotik sekel değişiklikler izlendi. (anlamlı değişiklik yok) 26.07.2017 BT: *Sol akciğerdeki kitelde regresyon BEYİN MR: Metastazlar sebat ediyor Sonuç: Kısmi Regresyon
20	H.Ç.	Primeri Bilinmeyen Metastatik Tm (adeno ca) KT: 13.06.2017	periton, omentum	15.05.2017 BT: * Sağ hiler bölgede kısa aksı 1 cm'yi geçmeyen birkaç adet kalsifiye lenf nodu ** Karaciğer parankimi heterojen olup, parankimin tamamını kapsayan yamasal hipodens alan izlendi.	19.09.2017 BT: * Mediastende prevasküler alanda, paravasküler bölgede, aortikopulmoner pencerede sağ paratrakeal, sol paratrakeal, prekarinal, subkarinal alanda büyüğü subkarinal alanda yaklaşık 22x14 mm boyutunda çok sayıda lenf nodu izlendi. Mediastendeki lenf nodlarında sayı ve boyut artışı izlendi ** Karaciğerdeki hipodens alanlar sebat etmektedir. *** Her iki akciğerde büyüğü 11x6 mm boyutunda birkaç adet nodül izlendi. Sonuç: Progresyon

Tablo-21: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(7.)

	ADI SOYA DI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
21	S.Y.	İnfiltratif Duktal Karsinom (meme Ca) KT: 15.06.2017 28.06.2017 de grade 4 nötropeni gelişti, KT dozu %10 azaltıldı.	akciğer, vertebra ve pubis	06.07.2017 BT: * Her iki akciğerde tüm segmentlerde en büyükleri 15 mm olan çok nodül ** Sağ klavikula distalinde akromioklavikular eklem komşuluğunda, torakal vertebralarda metastatik litik lezyonlar *** Mediasten kısa çapı 1 cm geçmeyen birkaç adet lenf nodu **** Karaciğerde her iki lobta en büyüğü segment 4b de 25 x 22 mm boyuta oluşan çok sayıda hipodens lezyon ***** Pubis sağ lateralinde hipodens litik lezyon	11.09.2017 PET-BT: *Her iki akciğerde milimetrik boyutlu parankimal nodüller (suvmax: 4.6) **Columna vertebraliste torakal servikal ve sakral vertebralarda yoğun artmış FDG tutulumu, manibrum sterni sağ yarısında, sağ iliak kemikte patolojik FDG tutulumu ***Mediastende lap yok **** Karaciğerde 2.5x2.1 cm hipodens nodüler lezyon (suvmax: 3.9) ***** Sağ pubik kemikte patolojik FDG tutulumu (suvmax: 6.5) Sonuç: Stabil Hastalık 29.11.2017 PET BT: <u>Tama</u> <u>Yakın Regresyon</u>
22	A.K.	Meme Ca KT: 20.06.2017	Beyin	20.06.2017 Meme MR: *Sol meme parankimi içerisinde büyüğü yaklaşık 41x35 mm boyutlarında düzensiz konturlu kitle lezyonları **Sol aksillada büyüğü 24x13 mm boyutlarında çok sayıda lenf nodu ***Sağ aksillada büyüğü 16x11 mm boyutunda çok sayıda lenf nodu ****Sağ paryetal bölgede yaklaşık 10 mm çapında belirgin kontrastlanma gösteren lezyon. Sol paryetal bölgede de büyüğü 8 mm çapında iki adet lezyon	12.12.2017 MR: * Sol memede eski incelemede kontrastlanma gösteren lezyonların sayısında belirgin azalma ** Sol aksillada ve *** Sağ aksillada patolojik boyutta lenf nodu izlenmedi. (regresyon) 10.02.2018 BEYİN MR ****Sağda parietal bölgede cilt altı yağ dokusu içerisinde, yaklaşık 15x6 mm boyutunda öncelikle fibrom lehine yorumlanan düzgün konturlu nodüler lezyon. Supratentorial bölgede en büyüğü sol temporal lobda yaklaşık 18x17 mm boyutunda, öncelikle metastatik tutulmuş lehine yorumlanan lezyonlar izlenmiştir. Ayrıca sol serebellar hemisferde yaklaşık 10 mm çapa ulaşan benzer karakterde lezyon mevcuttur. Sonuç: <u>Progresyon</u>

Tablo-22: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası**Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(9.)**

	ADI SOYADI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
23	S.K.	B Hücreli High Grade Lenfoma KT: 10.08.2017		10.08.2017 PET BT * Boyun sağ yarısında 50x40x62 mm kitle (suvmax: 14.1) ** Sağ üst paratrakeal alandan başlayıp orta hattın soluna geçen sağ ana bronşu saran VCS ile ara planları izlenmeyen pektoral kaslara uzanan sağ mediastende 99x78x118 mm kitle (suvmax: 8.2)	06.11.2017 PET BT: *Baş-boyun: patolojik FDG izlenmemiştir. (tam regresyon) ** anterior mediastinal, sağ üst-alt paratrakeal ve subkarinal alanda hafif artmış FDG tutulumu gözlenen milimetrik boyutlu lenf nodları (suvmax: 3.3, eski suvmax: 16.2) Sonuç: <u>Tama Yakın Regresyon</u>
24	B.E.	İnvaziv Ductal Karsinom (meme Ca) KT: 06.10.2017	akciğer, karaciğer, spinal ve yaygın kemik met	19.09.2017 PET-BT *Sol meme üst dış kadranda artmış FDG tutulumu gösteren nodüler lezyonlar. boyut: 2.8x1.7x3x6 cm (suvmax: 17.2) üst orta kadranda 1.8x1.3 cm yeni lezyon (suvmax: 13.8) **Sol aksiller bölgede yeni gelişmiş 4.2x3.2 boyutunda lenf nodu (suvmax: 7.0) ***Sağ memede çok sayıda yeni gelişen dağınık yerleşimli nodüler lezyonlar (suvmax: 4.0) sağ aksiller bölgede 1.2x0.7 cm yeni gelişmiş ln (suvmax: 6.1) **** Her iki akciğer parankiminde çok sayıda milimetrik boyutlu nodüler dansite artışı *****karaciğer her iki lobunda 2.1x1.3 cm boyutunda ölçülen hipodens lezyonlar (suvmax: 8.5) ***** iskelet sisteminde multipl kemiklerde yaygın görümlü litik-sklerotik karakterde metastatik hipermetabolik lezyonlar	13.03.2018 PET-BT *Sol meme parankiminde önceki çalışmayla benzer görünümde multiple metastatik yoğun hipermetabolik kitlesel/nodüler lezyonlar. **sol aksiller bölgede önceki çalışmaya göre boyutu artmış metabolik aktivitesi benzer görünümde izlenen metastatik lenf nodu. (stabil) ***Sağ meme parankimi ve sağ aksiller bölgede önceki çalışmada tanımlanan nodüler lezyonlar güncel çalışmada kaybolmuş olup patolojik FDG tutulumu saptanmamıştır.(regresyon) ****Sol akciğerdeki parankimal nodüler lezyon güncel çalışmada regrese görünümde izlendi. (regresyon) *****Karaciğerde hafif progresse görünümde metastatik nodüler lezyon (hafif progresyon) *****İskelet lezyonlarının büyük çoğunluğunda hafif-kısmi regresyon, bir kısmında ise hafif progresyon (stabil) Sonuç: <u>Regresyon</u>

Tablo-23: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(10.)

	ADI SOYADI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
25	M.E. T.	Akciğer SCC KT: 07.10.2017	----	11.09.2017 BT * Sol akciğerde 59 mm çapında ölçülen, sol ana bronşu ve sol pulmoner arter ve proksimal dallarını sararak kalibrasyonunu incelten kitlesel lezyon **Sol akciğer alt lob posterobazal segmentte speküle konturlu 14x10 mm boyutunda parankimal nodül izlendi. Ayrıca bu düzeyde yaklaşık 5x3 mm boyutunda subplevral nodül izlendi.	02.01.2018 BT *Sol akciğerde aksiyal planda en geniş yerinde 111x78 mm boyutlarında, sol ana bronşu sararak daraltan ve sol üst lob bronşunu tamamen oblitere edip üst lob ve orta lob bronşu tamamen daraltan, alt lob bronşunu belirgin derecede daraltan kitlesel lezyon izlendi (akciğer malign tümörü). ***Sağ akciğer alt lob superior segmentte plevra tabanlı 5 mm çaplı parankimal nodül izlendi. ***Sağ akciğer üst lob anterior segmentte 4 mm çaplı parankimal nodül izlendi. Sonuç: <u>Progresyon</u>
26	C.Ç.	Rektum Ca KT: 19.10.2017	----	26.09.2017 BT: *Rektum distalinde en geniş yerinde 13 mm ölçülen asimetric duvar kalınlaşması 05.10.2017 MR * Rektum distalinde en kalın yerinde 13 mm ölçülen asimetric düzensiz duvar kalınlaşması mevcuttur. **Perirektal yağ planları içerisinde büyüğü yaklaşık 7 mm çapında olmak üzere birkaç adet lenf nodu mevcuttur.	12.12.2017 MR: *Rektum alt ve orta kesiminde yaklaşık 6 cm'lik bir segmenti m.üsk. tabakayı invaze etmiş ve mezorektal fassiyaya speküle uzanımı olan (1 mm'den küçük) tümöral duvar kalınlaşması izlendi. ** Mezorektal yağ dokusu içerisinde sağ kesimde büyüğü yaklaşık 5 mm çaplı birkaç adet lenf nodu ile uyumlu görünüm izlendi (metastatik lap?). Sonuç: <u>Kısmi Regresyon</u>
27	K.E.	Larinks Ca KT: 12.10.2017	submandibuler ve servikal lap	02.10.2017 BOYUN MR * Larinks düzeyinde infraglottik bölgede sağda vokal kordu tümüyle etkileyen, laringeal hava sütunununda daralmaya yol açan uzun aksta yaklaşık 6 cm, aksiyal planda 40x42 mm boyutlarında malign görünümlü kitle	23.11.2017 BOYUN MR: *Kitle boyutlarında küçülme (regresyon) ** Karaciğer segment VII'de 16x9 mm boyutunda hipodens nodüler lezyon izlendi (metastaz?). Sonuç: <u>Regresyon</u>

Tablo-24: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası**Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(11.)**

	ADI SOYA DI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
28	M.B.	RCC (transizyonel hücreli) KT: 13.10.2017	akciğer ve mediasten	11.09.2017 BT * Sol böbrek üst polde yaklaşık 96x92 mm boyutunda kitlesel lezyon izlendi (rcc?). **Her iki akciğerde yaklaşık 22x20 mm boyutunda speküle konturlu nodüler lezyonlar izlendi (metastaz?). ***Mediastende büyüğü sağ hiler alanda yaklaşık 29x26 mm boyutunda patolojik lenf nodları izlendi (metastaz?).	05.12.2017 BT: *Sol böbrekte üst polde böbrek yaklaşık 63x45 mm boyutunda hipodens görünüm izlendi. (regresyon) **Her iki akciğerde düzensiz sınırlı nodüler görünüm izlendi. Bir önceki BT ile karşılaştırıldığında lezyonda sayı ve boyutta anlamlı derecede azalma izlendi. (regresyon) ***Mediastende kısa aksı 1 cm'den küçük birkaç adet lenf nodu izlendi. (regresyon) Sonuç: <u>Regresyon</u>
29	S.Ç.	AKCİĞER SCC KT: 13.11.2017	Karaciğer, mediasten, axiller lap, intraabdom inal lap	09.11.2017 BT: *Sol akciğerde en geniş yerinde 109x68 mm boyutunda konsolide alan (kitle?) **Karaciğer segment 5 düzeyinde 10 mm çaplı hipodens görünüm (met?). ***Mediastende büyüğü yaklaşık 34x21 mm boyutunda çok sayıda patolojik lenf nodu izlendi. ****Aksillar bölgede büyüğü solda yaklaşık 18x13 mm patolojik görümlü çok sayıda lenf nodu izlendi. *****Hepatogastrik bölgede çölyak alanda ve periportal alanda büyüğü hepatogastrik bölgede yaklaşık 25x15 mm boyutunda çok sayıda lenf nodu izlendi. *****Paraortik bölgede büyüğü infrarenal düzeyde yaklaşık 13x9 mm boyutunda çok sayıda lenf nodu izlendi.	Pulmonmer emboli, pleval effüzyon ve perikardiyal effüzyon gibi komplikasyonlar nedeni ile 14.12.2017 tarihinde exitus oldu. Sonuç: <u>Exitus</u>

Tablo-25: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası

Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(12.)

	ADI SOYADI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
30	Ş.İ.	İnvaziv Ductal Karsinom (Meme Ca) KT: 12.12.2017	akciğer, axilla	24.10.2017 TORAKS BT *Sağ meme üst iç kadranda 34x43 mm boyutlarında kaviter bir alan dikkati çekmiştir. Sağ memede büyüğü 34x28 mm boyutlarında olmak üzere çok sayıda solid lezyon ** Her iki akciğerde büyüğü sağ akciğer orta lob medial segmentte 12x6 mm boyutlarında çok sayıda parankimal nodül (metastaz?). ***Mediastende sağ paratrakeal, paravasküler, sol paratrakeal ve subkarinal alanda büyüğü subkarinal alanda yaklaşık 20x12 mm boyutunda lenf nodları ****Sağ aksillada büyüğü 21x14 mm boyutunda 5-6 adet lenf nodu izlendi.	08.12.2017 PET-BT *Sağ memenin tamamına yakınında kitlesel nodüler görünüm (suvmax: 19.7) sağ meme cildi kalınlaşmış olup suvmax: 12.3 Sol meme alt dış kadranda 1.1x1.0 cm boyutlarında nodüler lezyon (suvmax: 11.3) ** Her iki akciğerde çok sayıda patolojik FDG tutulumu gösteren parankimal nodül ***Mediastende yoğun artmış FDG tutulumu gösteren çok sayıda lenf nodu **** sağ ve sol aksiller bölgede patolojik FDG tutulumu gösteren lenf nodları *****Humerus, corpus sterni,kostalarda, columna vertebraliste, iliak ve pelvik kemikte litik metastatik lezyonlar Sonuç: <u>Progresyon</u>
31	F.Y.	Kc Malign Epitelyal Tm. (Safra Yolları Tm.) KT: 19.12.2017	karaciğer	10.11.2017 MR: * Safra kesesi lojunda karaciğere invazyon gösteren 50x51 mm boyutlarında kitlesel lezyon (kolenjiosellüler ca, safra kesesi kanseri?). ** Kaudat lobda 14 mm çapta karaciğer sol lob segment II'de 15 mm çapta iki adet kitlesel lezyon izlendi (metastaz). ***Paraaortik alanda büyüğü 11 mm çaplı birkaç adet lenf nodu izlendi.	15.06.2018 MR progresyon *Safra kesesi lojunda kitle boyutlarında artış saptanmaktadır ** Karaciğerdeki kitlesel lezyonlar ***Paraaortik alanda 9 mm çaplı lenf nodları ****Pulmoner emboli ve bilinç bozukluğu nedeniyle yoğun bakıma yatırışı yapıldı. Sonuç: <u>Progresyon</u>
32	A.Y.	rectum ca kt: 28.12.2017- 01.02.2018		13.12.2017 MR *Rekto sigmoid bileşkede yaklaşık 3 cm'lik bir segmentte lümeni daraltan tümöral duvar kalınlaşması izlendi.	16.04.2018 MR *Rekto sigmoid bölgedeki duvar kalınlığı artışında gerileme izlenmektedir. İleus? Sonuç: <u>Regresyon</u>

Tablo-26: Kemoterapi Öncesi ve Kemoterapi Sonrası**Radyolojik Görüntüleme Verilerinin Karşılaştırılması(13.)**

	ADI SOYA DI	TANI	METASTAZ	KT ÖNCESİ	KT SONRASI
33	İ.H.A	Pankreas Ca KT: 15.01.2018	karaciğer	10.12.2017 MR * Pankreas başı inferior kesiminde yaklaşık 26 mm çapında kitle lezyonu (pankreas tm?). ** Karaciğer parankiminde büyüğü segment 6 lokalizasyonunda 10 mm çapında çok sayıda nodüler lezyon izlendi (metastaz?). *** Paraaortik alanda milimetrik boyutta birkaç adet lenf nodu izlendi. 09.01.2018 PET BT *Pankreas uncinat düzeyinde hipermetabolik kitlesel lezyon (suvmax: 8.8) **Karaciğer sağ lob içerisinde yer yer hafif hipermetabolik fokal sahalar gözlenmiştir. (suvmax:4.5) ***Sağ 11. kosta posteromedialine komşu alanda retrokrural hipermetabolik lenf nodu (suvmax:4.8)	10.05.2018 PET-BT *Pankreas uncinat düzeyinde, karaciğer sağ lobda ve sağ retrokrural alanda önceki çalışmada tanımlanan hipermetabolik lezyonlarda güncel çalışmada tedaviye tam metabolik yanıt saptanan FDG PET/BT çalışması. (tam metabolik yanıt) Sonuç: <u>Tam Metabolik Yanıt</u>
34	N.R.	Mide Ca (Müsinöz Adeno Ca) KT: 24.01.2018	karaciğer	02.01.2018 BT *Karaciğer segment 6 düzeyinde subkapsüler düzeyde tübüler görünümde uzun aksı 2 cm ölçülen hipodens görünüm izlendi.	07.03.2018 BT *Karaciğer segment 6 'da hipodens tübüler görünüm izlendi. karaciğer kubbe kesiminde hiperdens alan izlenmiş olup önceki tetkikle kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı. **Sağ paratrakeal bölgede büyüğü yaklaşık 23x16 mm boyutlarında birkaç adet lenf nodu Sonuç: <u>Stabil Hastalık</u>

Çalışmaya alınan hastaların toksisite kontrollerinde %73,5 oranı ile bulantı en sık rastlanan semptomdu. Bulantıyı %61 oranı ile tad değişikliği ve %59 oranı ile halsizlik-yorgunluk izledi. Toksikite semptomlarının en sık olarak kemoterapi sonrası 5. günde görüldüğü saptandı. 7 hastada grade 4 nötropeni gelişti ve hastaların kemoterapi dozları %10 oranında azaltıldı.

Tablo-27: Kemoterapiye bağlı toksisite sayı ve oranları

TOKSİSİTE TÜRÜ	SAYI	ORAN (%)
Grade 1 anemi	8	23,5
Grade 2 anemi	2	5,8
Grade 1 trombositopeni	3	8,8
Grade 2 trombositopeni	2	5,8
Grade 1 nötropeni	1	2,9
Grade 2 nötropeni	2	5,8
Grade 3 nötropeni	1	2,9
Grade 4 nötropeni	7	20,5
Tad değişikliği	21	61,7
Bulantı	25	73,5
Kusma	15	44
Halsizlik, Yorgunluk	20	58,8
Myalji, Kemik ağrıları	14	41,1
Kabızlık	2	5,8
İshal	3	8,8
Karın ağrısı	9	26,4
Mukozit	7	20,5
Alopesi	4	11,7
Kilo kaybı	5	14,7
Hipokalsemi grade 1	1	2,9
Hipokalsemi grade 2	1	2,9
Hipomagnezemi grade 1	1	2,9
Proteinüri grade 1	2	5,8
Bilirubin yüksekliği grade 2	2	5,8
AST, ALT yüksekliği grade 2	1	2,9
Hipotiroidi grade 1	1	2,9

5. TARTIŞMA

Oksidatif DNA hasarı, miRNA'lar ve apopitozisin kanserdeki yeri güncel konular olup literatürde bu konuları ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcuttur. Farklı kanser türlerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Oksidatif DNA hasarı, miRNA ve apopitozisin karsinogenezdeki rollerinin tam olarak aydınlatılabilmesi çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan çalışmalar adı geçen biyobelirteçleri incelemiş ancak bu çalışmalarda saptanan biyobelirteç düzeyleri ile hastalığın seyri, radyolojik bulgular ve toksisite düzeyleri arasında ilişkinin saptanabileceği çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca kemoterapinin yarattığı DNA hasarı hususuna çoğu zaman değinilmemiştir. DNA hasarı markırları, apopitozis markırları, miRNA düzeyleri, klinik bulgular, laboratuvar bulguları, toksisite düzeyleri ve radyolojik bulguların bir arada değerlendirilmesi ve aralarındaki korelasyonların araştırılması amacıyla bu konu seçilmiştir.

Kuo TY ve arkadaşları Kolorektal Kanser rekürrensleri açısından anlamlı mikro RNA'ları tanımlamak için yaptıkları çalışmalarda miR-29a'nın nüks görülen hastalarda önemli ölçüde downregüle olduğunu gösterdiler (182). Biz de yaptığımız çalışmada meme kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri ve prostat kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin olduğu hasta grubumuzda miR-29a'nın kontrol grubuna oranla ekspresyonunun düşük olduğunu bulduk. Kemoterapi sonrası miR-29a ekspresyon düzeylerinde kemoterapi öncesine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık.

Kamikawaji K ve arkadaşları yaptıkları çalışmada miR-29a'nın downregülasyonunun, akciğer kanserinde LOXL2 ve SERPINH1 genlerinin aşırı ekspresyonuna neden olduğunu ve bu genlerin bu iki hastalığın patogenezinde yer aldığını düşündürmekte olduğunu buldular (183). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda miR-29a'nın kontrol grubuna oranla hasta grubunda ekspresyonlarının azalmış olduğunu bulduk. Bu da miR-29a'nın tümör supresör bir miRNA olduğu ve kanserli hastalarda ekspresyonlarının azalmış olmasının kanser etyopatogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Ling Chen ve arkadaşları, miR-29a'nın, mide kanserindeki VEGF-A'yı hedef alarak tümör mikrodamar yoğunluğunu baskıladığını ilk kez ortaya çıkarmışlardır. Sonuçlar göz önüne alındığında miR-29a'nın mide kanserinde tümör supresör olduğu kanısına varılmaktadır. Ayrıca miR29a'nın mide kanserli olgularda restorasyonunun bu hastaların tedavisinde umut verici olacağı düşünülmektedir (184). Bizim çalışmamızda hasta grubunda miR-29a düzeyleri anlamlı

düşük olmasına karşın kemoterapi sonrası miR-29a düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ayrıca kemoterapi sonrası regresyon, progresyon ve stabil hastalık şeklinde sonuçlanan hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulamadık. Hasta grubumuzu regresyon, progresyon ve stabil hastalık olarak ayırdığımız her üç grupta yeterli sayıda birey bulunmaması nedeniyle bu şekilde sonuçlandığını düşünmekteyiz.

Wu Z. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada miR-29a'nın meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve hücre siklusunun G0 / G1 fazında arreste uğramasına neden olduğu sonucuna vardılar (185). Bizim çalışmamızda hasta grubunda miR-29a'nın düzeylerinin düşük saptanması kanser etyopatogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Li ZH ve arkadaşları hiperinsülineminin östrojen reseptörü pozitif meme kanseri oluşumunda ve meme kanserinin prognozunda önemli rol oynadığını; aynı zamanda miR-29a'nın da östrojen reseptörü pozitif meme kanseri gelişimi ve invazyonunda rol oynadığını buldular. Ancak hiperinsülinemi ile miR-29a arasındaki ilişkiyi açıklayamadılar (186).

Han X. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada miRNA-29a'nın kolon kanserinde koruyucu etkilerinin PTEN / Akt / GSK3 ve Wnt / y-katenin sinyalizasyon yollarını baskılayarak yaptığını doğrulamışlardır (187).

Liu X ve arkadaşları akciğer kanseri tanılı 38 hastayı içeren çalışmalarında kanserli doku ile normal doku arasında miR-29a ekspresyon oranlarını karşılaştırdılar ve kanserli dokuda miR-29a'nın downregüle olduğunu gözlediler. miR-29a'nın ilerde akciğer kanseri tedavisinde odak noktası olacak bir tümör baskılayıcı mikro RNA olduğu sonucuna vardılar (188).

Khamisipour G ve arkadaşları miR-29a inhibisyonunun apoptozisi düzenlediğini ve miR-29a inhibisyonunun, tümör hücrelerinin apoptozisinin uyarılması için ümit verici bir strateji olabileceğini gösterdiler (189). Bizim çalışmamızda miR-29a düzeyleri bakımından KT öncesi ve KT sonrası arasında anlamlı farklılık yoktu. M30 düzeyleri ise KT öncesi anlamlı olarak daha yüksekti. KT öncesi vücuttaki kanser veya metastatik kitle boyutlarının daha büyük olması, KT sonrası kitle veya metastatik kitlenin küçülmesi ve bu nedenle kaspazla parçalanmış keratini gösteren M30 düzeyinin KT sonrası daha düşük saptandığını düşünmekteyiz.

Huang Q ve arkadaşları özofagus kanseri tanılı ve farklı evrelerde 92 hasta ve 64 kontrol grubu üzerine yaptıkları çalışmada özofagus kanseri tanısı almış hastalar ile sağlam kişiler arasında TAS, TOS ve OSİ açısından anlamlı farklılıklar olduğunu ancak farklı evrelerdeki hastalarda anlamlı farklılık olmadığını saptadılar. Daha yüksek TOS ve OSI ve daha düşük TAS'lı kanserli hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapiye daha iyi yanıtlar vardı, ancak bu yanıtlar arasında anlamlı korelasyon yoktu. Sonuç olarak serum TAS, TOS ve OSİ'nin özofagus kanserinde kullanılabilecek potansiyel biyobelirteçler olduğu kanısına vardılar (190). Bizim çalışmamızda da oksidatif hasarı gösteren TOS ve OSİ hasta grubunda yüksek çıkarken, antioksidan kapasiteyi gösteren TAS düzeyleri kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptadık. TAS, TOS ve OSİ düzeyleri ile prognoz arasında hasta gruplarının nispeten yeterli sayıda olmaması nedeniyle anlamlı bir korelasyon saptayamadık.

Wu R. ve arkadaşları 132 kolorektal kanser tanılı ve 64 kontrol grubunu içeren çalışmalarında kolorektal kanserli hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla TOS ve OSİ'nin önemli ölçüde artmış olduğu, TAS'ın ise önemli ölçüde azalmış olduğunu saptadılar. Bu düzeylerin ameliyat öncesi ve sonrası değişmediği ve hastalığın evresi ile korelasyon göstermediğini buldular. Ancak metastatik ve metastazı olmayan hastalar arasında düzeylerde önemli farklılıklar vardı. Ayrıca TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin sigara içmekle değiştiği kanısına vardılar ve yapılacak çalışmalarda bu hususun göz önüne alınması gerektiğini bildirdiler (191). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettik. Bizim çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu metastatik hastalardan oluşmaktaydı ve bu nedenle söz konusu biyokimyasal belirteçlerin metastazla ilişkisini saptayamadık. Ancak hasta grubunda TOS ve OSİ'nin yüksek ve TAS'ın anlamlı düşük bulunması Wu R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile paralellik göstermekteydi.

Bukhari SA ve arkadaşları over kanseri tanılı genç hastaları içeren çalışmalarında, Oksidatif DNA Hasarının kanserin nedenleri arasında olduğunu gösterdiler. Sonuç olarak antioksidanların, DNA hasarının ve kanser gelişim nedenlerinin azaltılması için ilaç olarak kullanılmasını önerdiler (192). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda oksidatif DNA hasarı belirteçlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. Ancak antioksidanların kanseri önlediğini söylemek ve rutinde kullanımını önermek için daha fazla kanıt ve daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Dogan R ve arkadaşları yaptıkları çalışmada baş-boyun bölge tümörü tanılı 104 hasta ve 45 sağlıklı birey arasındaki oksidatif stres parametreleri farklılıklarını incelediler. 104 hastanın 56'sı malign tümöre sahipken, 48'i benign tümöre sahipti. Grup 1 malign tümör, Grup 2 benign tümör, Grup 3 ise kontrol grubu yani sağlıklı bireyleri içermekteydi. Serum TOS ve OSİ'nin malign tümöre sahip grup 1'de grup 2 ve grup 3'e oranla önemli ölçüde yüksek olduğunu saptadılar. Aynı zamanda TAS düzeyleri de grup 1'de beklendiği şekilde en düşük saptandı. Sonuç olarak yazarlar toplam oksidatif stres parametrelerinin iyi huylu tümörlerden malign tümörleri ayırt etmek için pratik, ucuz ve kolay bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmektedirler (193). Bizim çalışmamızda kanserli hastalarda benzer sonuçlar elde ettik. Ancak kanserli hastaları sağlıklı kontrol grubu ile kıyasladık. Dogan R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma gibi çalışmaların artması ve oksidatif DNA hasarı belirteçlerinin kanser dışı hastalıklardaki düzeylerinin ortaya konması gerektiği kanaatindeyiz. Böylelikle belki de kanser gelişmeden önce riskli kişiler belirlenebilecek ve kanser engellenebilecektir.

Singh AK ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serbest oksijen radikallerindeki artışın, baş-boyun kanserlerinde antioksidan durumun azalmasına neden olan ve böylece DNA'nın oksidatif hasarını ve hastalığın şiddetinin artmasını açıklayan olay olabileceği ve artan OSİ'nin kanser patogenezinde rol oynadığı sonucuna vardılar (194). Bizim çalışmamızda hasta grubunda OSİ anlamlı olarak yüksek, TAS ise düşüktü. Bu sonuçlar oksidatif DNA hasarının kanser patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Feng JF ve arkadaşları yaptıkları çalışmada farklı evrelerdeki 91 meme kanserli hasta, benign meme tümörü tanılı 51 hasta ve 35 sağlıklı erişkin kontrol grubunu TAS, TOS ve OSİ yönünden karşılaştırdılar. TOS ve OSİ kanserli grupta yüksek iken TAS düşük bulundu. Ayrıca kayıtlı meme kanseri hastalarında farklı tümör evreleri arasında da önemli farklılıklar gözlenmiş, TOS ve OSI, hastalık ilerledikçe giderek artmakta iken, TAS azalmıştır. Sonuç olarak Oksidatif stres parametrelerinin, meme kanseri oluşumunu ve ilerlemesini izlemek için önemli endeksler olarak hizmet edebileceği; TOS, TAS ve OSI'nin birlikte değerlendirilmesinin klinik değerlendirme için daha yararlı olacağı kanısına vardılar (195).

Cheng Guo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kolorektal kanser tanılı 84 hasta ve 142 sağlıklı kontrol grubunun üriner 8-OHdG düzeylerini karşılaştırdı. Sağlıklı kontrollere göre CRC'li hastalarda idrar 8-OHdG düzeylerinin belirgin olarak arttığını gösterdiler. Ayrıca 8-OHdG düzeyinin evre arttıkça arttığını ve metastatik olanlarda metastazı olmayanlara oranla daha yüksek

düzyde olduğunu gösterdiler. CRC riskinin tahmininde idrar 8-OHdG düzeylerinin kullanılabilereği sonucuna vardılar. Tüm bu bulgular sonucunda, oksidatif stresin CRC gelişiminde önemli rol oynadığını ve idrar 8-OHdG'nin belirgin artmasının, risk tahmini, erken uyarı ve CRC'nin tespiti için potansiyel non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanılabilereğini düşündürmektedir (196). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda 8-OHdG düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Kemoterapi sonrası 8-OHdG düzeyleri ise kemoterapi öncesi 8-OHdG düzeylerine göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuç kemoterapinin de oksidatif DNA hasarına yol açtığı sonucunu göstermektedir. Bu nedenle de kemoterapi alan hastaların ikincil bir kanser açısından da takibe alınmaları gerektiğini düşünmekteyiz.

Xia Xu ve arkadaşları tümör ve tümöre komşu normal doku DNA'larındaki 8-OHdG düzeylerini karşılaştırdılar. Çalışmaya 48 yüksek dereceli papiller seröz karsinom, 24 düşük dereceli papiller seröz karsinom, 20 seröz kistadenom ve 16 normal doku örneği dahil ettiler. Özellikle yüksek dereceli papiller seröz karsinomlu dokularda artmış 8-OHdG düzeyleri saptadılar. Tümör DNA'sında artmış 8-OHdG düzeyinin, seröz over karsinomlarında daha düşük sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile anlamlı olarak ilişkilili olduğu sonucuna vardılar (197).

Anna Płachetka ve arkadaşları kolorektal kanser nedeniyle ameliyat edilen 47 hastanın tümör dokuları ve normal mukoza örnekleri arasında 8-OHdG düzeylerini kıyasladılar. Kolorektal adenokarsinoma dokularında 8-OHdG seviyelerinin normal mukozaya oranla daha yüksek olduğunu saptadılar. Yaş, cinsiyet ve kanser evresine göre 8-OHdG düzeylerinde anlamlı farklılık bulamadılar (198). 8-OHdG'nin doku, kan ve idrardan çalışılabilerecek olan; yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermeyen ve DNA hasarını gösteren bir prognostik biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Zahra Malek-Hosseini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mesane transizyonel hücreli karsinomu tanılı 60'ı operasyon öncesi ve 26'sı operasyon sonrası olan hastalarda M30 ve M65 düzeylerini kıyasladılar. M30 ve M65'in operasyon öncesi ve operasyon sonrası düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptadılar. M30 hastalığın evresi ile ilişkili değilken, M65 düzeyleri T1/T2 evrelerine oranla T3/T4 evrelerindeki hastalarda anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı. 70 yaş ve üzerindeki hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası M30/M65 oranı arasında bir korelasyon görüldüğünü buldular. Bu veriler sonucunda hem M65 hem de M30/M65 oranının tümör progresyonu ile ilişkili olduğu ve mesane transizyonel hücreli karsinomu izlemede önemli olabileceği kanısına vardılar (199). Bizim çalışmamızda kemoterapi öncesi M30 ile M65 arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca kemoterapi sonrası M30 ve M65 arasında orta düzeyde pozitif korelasyon saptadık. Kemoterapi öncesi ve sonrası grupta yaş ile M30 ve M65 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. M30 ve M65'in kombine olarak kullanılması daha iyi sonuçlar verebilir.

Jeffrey B. Smerage ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 83 metastatik meme kanseri tanılı hastada M30 düzeyleri ve bcl-2 düzeylerini incelediler. Sonuç olarak söz konusu belirteçlerin metastatik meme kanseri tanılı hastalarda analitik olarak ölçülebileceğini ve biyolojik ve klinik etkileri olabileceği sonucuna vardılar (200).

M30 ve M65 düzeyleri kemoterapi ilişkili hücre ölümünün biyobelirteçleri olarak kabul edilir. M30 apoptozis sırasında üretilen kaspazla parçalanmış CK18'i ölçer; M65 ise hem kaspazla parçalanmış ve hem de sağlam CK18 seviyelerini ölçer. Bunların ikisi de nekroza uğrayan hücrelerden salınır. Esther C de Haas ve arkadaşlarının testis kanseri tanılı 34 hastanın BEP (Bleomisin + Etoposide + Cisplatin) kemoterapisi öncesi ve sonrası M30 ve M65 düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında M30 ve M65 düzeylerinin tümördeki ilaca bağlı değişiklikleri yansıtabileceği kanısına vardılar (201). Bizim çalışmamızda kemoterapi öncesi hasta grubunda 8-OHdG ve M30 arasında ($r=-0,557$; $p=0,001$) ve 8-OHdG ile M65 arasında ($r=-0,510$; $p=0,004$) orta düzeyde negatif korelasyonlar saptadık. Bu sonuç DNA hasarı arttıkça apoptozisin azaldığını ve DNA hasarının karsinogenezdeki mekanizmalarından birisinin de apoptozisi azaltmak olabileceğini düşündürmektedir.

Susumu SAIGUSA ve arkadaşları yaptıkları çalışmada preoperatif kemoradyoterapi (CRT) verilen 72 rektum kanseri tanılı hastada kemoterapi öncesi ve sonrası M30 düzeylerini karşılaştırdılar. Sonuç olarak, M30 ekspresyonunun değerlendirilmesinin, preoperatif CRT ile tedavi edilen rektal kanser hastalarında tümör nüksünün öngörülmesinde yararlı olabileceği ancak M30 ile tespit edilen apoptozun intrinsik mi yoksa tedavi ile mi indüklenip indüklenmediğinin bilinemediği sonucuna vardılar (202).

Yaptığımız çalışmada bireylerin yaşı ve cinsiyeti ile TAS, TOS, OSİ, M30, M65 ve 8-OHdG arasında anlamlı herhangi bir korelasyon saptamadık. Bu parametrelerin yaş ve cinsiyetten etkilenmiyor olması kuvvetli yönleri olarak değerlendirilebilir.

Kemoterapi öncesi TOS ile kemoterapi sonrası TAS arasında zayıf pozitif bir korelasyon saptadık. Ancak bu korelasyonun tesadüfi olabileceği kanısına vardık.

Çalışmamızda kemoterapi öncesi TAS ile TOS arasında zayıf negatif bir korelasyon saptadık. TAS arttıkça oksidatif DNA hasarı azalabilmektedir. Kemoterapi öncesi TOS ve OSİ arasında orta derecede pozitif korelasyon saptadık. Her iki değer de maruz kalınan oksidatif stresi göstermektedir. Kemoterapi sonrası TAS ve OSİ arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptadık. Antioksidan kapasitenin düşük olması hastaları oksidatif strese karşı daha hassas kılmaktadır. Oksidatif stresin azaltılması için TAS'ın artırılması amacıyla antioksidan besinler ve ilaçlar kullanılabilir. Ancak bu tür yaklaşımları önermek için daha fazla çalışmaya ve kanıta ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Oksidatif DNA hasarı belirteçlerinin kanser tanılı grupta yüksek bulunması, oksidatif DNA hasarının kanser etyolojisinde rol oynadığını göstermektedir. DNA hasarı arttıkça apoptozisin azalmış olması, DNA hasarının karsinogenezdeki mekanizmalarından birisinin de apoptozisi azaltmak olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle kanser açısından riskli kişilerde bu biyobelirteçlerin düzeylerine bakılması ve düzeylerinin düşürülmesi yönünde önlemlerin alınmasının kanseri önlemede başarılı olabileceği ve kanser tedavisinde başarıyı arttırabileceği düşünülmektedir. Apoptozis belirteçlerinin kemoterapiye yanıtı değerlendirmede kullanılabileceği ve apoptozisin düzenlenmesinin kanser tedavisinde önemli bir nokta olacağı kanısına varıldı. Çalışmamızda meme kanseri, akciğer kanseri, prostat kanseri, kolon kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde miR-29a downregülasyonu saptandı ve kanser etyolojisinde rol oynadığı kanısına varıldı. miR-29a'nın hedeflediği genler ve etki mekanizmasında rol oynayan yolların aydınlatılması için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. miR-29a'nın karsinogenezdeki rolü tam olarak aydınlatıldığında kanser tedavisinde önemli bir hedef olabileceği açıktır.

Progresyon, regresyon ve stabil hastalık sonuçlarına sahip gruplarda biyokimyasal belirteçler arasında anlamlı farklılık saptayamadık. Hasta sayısının nispeten kısıtlı olmasının bu sonuçlarda rolü olduğunu düşünmekteyiz. Daha fazla hastayı içeren ve farklı evreden çok sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylelikle kanser erken tanısında kullanılabilecek ve prognozunun öngörülmesinde yeni belirteçlerin bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Kemoterapi istenilen etkileri yanında istenmeyen etkileri de olan bir tedavidir. Bu istenmeyen etkiler hafif semptomlar olabileceği gibi hastanın hastaneye yatmasını gerektirecek ve hatta hastanın ölümüne sebep olabilecek düzeyde olabilmektedir. Aynı zamanda bu istenmeyen etkiler hastanın tedaviye uyumsuzluğuna veya tedaviyi reddetmesine neden olabilir. Çalışmamızda kemoterapi alan hastalarda toksisite takibinin son derece önemli olduğunu ve mutlaka atlanmaması gereken bir husus olduğunu gözlemledik. Ayrıca kemoterapinin de bir DNA hasarı nedeni olduğunu saptadık. Bu yüzden kemoterapi alan hastaların ikincil kanser yönünden de takibe alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Van Leeuwen FF, Travis LB. Second cancers. İçinde: De vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Editörler. *Cancer Principle and Practice of Oncology*. 7th Ed. Philadelphia: WW Lippincott; 2005: 2575-602.
2. Manova V, Gecheff K, Stoilov L. Efficient repair of bleomycin- induced double-strand breaks in barley ribosomal genes. *Mutat Res* 2006; 601: 179–90.
3. Richardson DS, Johnson SA. Anthracyclines in haematology: preclinical studies, toxicity and delivery systems. *Blood Rev* 1997; 11(4): 201–23.
4. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. New York USA: McGraw Hill; 2000;
5. Ringer DP, Schnipper LE. Principles of cancer Biology Lenhard Jr RE, Osteen RT, Gansker T, editorler. *The American Cancer Society's Clinical Oncology*. The American Cancer Society: Inc. Atlanta, USA; 2001;37–67.
6. Kuo CC, Liu JF, Shiah HS, Ma LC, Chang JY. Tamoxifen accelerates proteasomal degradation of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer cells. *Int J Cancer* 2007; 121: 2293–300
7. Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res* 1998; 58: 604-8.
8. Dreher D, Junod AF: Role of oxygen free radicals in cancer development. *Eur J Cancer* 1996; 32:30-8.
9. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxidative stress: Adaptation, damage, repair and death. İçinde Halliwell B, Gutteridge JMC, editörler *Free Radicals in Biology and Medicine* 3rd ed. Oxford: Oxford University Pres; 1996; 247-53.
10. Bartels Cl, Tsongalis Gj. MicroRNAs: Novel biomarkers for human cancer. *Clinical Chemistry*, 2009; 55: 4623-31.
11. Cowland JB, Hother C, Gronbaek K. MicroRNAs and cancer. *Acta Pathologica, Microbiologica et İmmunologica Scandinavica*, 2007;115: 1090-106.
12. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nature Reviews Cancer*, 6: 857-866, 2006.
13. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res*.2006;66(15):7390-7394.

14. Cho WC. OncomiRs: The discovery and progress of microRNAs in cancers. *Molecular Cancer*, 2007;6: 1-7.
15. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors *Developmental Biology*, 2007; 302: 1-12.
16. Denli AM, Tops BB. Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex *Nature*, 2004;432(7014):231-5.
17. Dalay N.(çeviren) *Kanser. İçinde Sakızlı M, Atabey N, Türkçe çeviri editörü. Hücre Moleküler Yaklaşım/Geoffey M. Cooper - Robert E. Hausman. 3rd ed. İzmir: Tıp Kitap Evi; 2006. pp. 631-71.*
18. Fıfşkın K.(çeviren) *Kanser ve Genetik. İçinde Öner C, Türkçe çeviri editörü. Genetik Kavramları/William S .Klug-Michael R. Cummings, 2nd ed. Ankara: Palme; 2000. pp. 635-57.*
19. Özkan A. *Pediyatrik Onkoloji. İstanbul: Nobel tıp kitapevi; 2009;*
20. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, Baron MG. Classification of anticancer drugs- a new system based on therapeutic drugs. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6): 515-23.
21. Aly MS, Khaled HM. Detection of C-erb B2 gene amplification in bilharzial associated bladder cancer using fluorescence in situ hybridization *Urol Oncol* 2004; 22: 448-52.
22. Todorovic-Rakovic N, Jovanovic D, Neskovic-Konstantinovic Z, Nikolic- Vukosavljevic D. Prognosticvalue of HER2 gene amplification detected by chromogenic in situ hybridization (CISH) in metastatic breast cancer. *Exp Mol Pathol* 2007; 82: 262-8.
23. Emerk K. *Kanser Biyokimyası. İçinde: Onat T, Emerk K, Sözman EY, editörler. İnsan Biyokimyası Ankara: Palme; 2002;569-75.*
24. Beckerman R, Prives C. Transcriptional regulation by p53. Review. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: 935-6.
25. Khalili K, Raab-Traub N. Cancer viruses. *Oncogene Rev.* 2003; 22:609-39.
26. İşlekel H.çeviren. *Biyosinyal iletimi İçinde Kılıç N, çeviri editörü. Lehninger Biyokimyanın İlkeleri Ankara: Palme; 2005;437-83.*
27. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplazi. İçinde Uğur Çevikbaş, çeviri editörü. *Robbins Temel Patoloji, 8th ed. İstanbul: Nobel; 2007;173-225.*
28. Sherr CJ. Growth factor-regulated G1 cyclins *Stem Cells* 1994; 12: 47-55.
29. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, Pagano M, Draetta G. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev* 1993; 7: 812-21.

30. Quelle DE, Ashmun RA, Shurtleff SA, Kato JY, Bar-Sagi D, Roussel MF et al. Overexpression of mouse D-type cyclins accelerates G1 phase in rodent fibroblasts. *Genes Dev* 1993; 7: 1559-71.
31. Coğulu Ö, Alpman A, Durmaz B, Özkınaya F. The molecular mechanisms of mitosis and meiosis: review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 725-37.
32. Yardım N, Mollahaliloğlu S, Bora Bağara B. Türkiyede Kanser Durumu ve Uluslararası Göstergeler İle Uyumun Değerlendirilmesi. İçinde: Türkiye’de Kanser Kontrolü. Eds. Tuncer AM, Özgül N, Olcayto E, Gültekin M. T.C. Sağlık Bakanlığı, Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Koza Matbaacılık, Ankara, 2009; 51-63.
33. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/8635,kanser-istatistikleridocx.docx?0>. Web. 3 Haziran 2018 tarihinde erişilmiştir.
34. Bakar, Coşkun. “Dünyada ve Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi” *Turkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics* 2017;2(2):49-59.
35. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 104-11.
36. Caldecott, K.W. Mammalian single-strand break repair: mechanisms and links with chromatin. *DNA Repair (Amst)*. 2007; 6: 443–53.
37. Kunkel, T.A. et al. DNA mismatch repair. *Annu. Rev. Biochem.* 2005; 74: 681–710.
38. Friedberg EC. DNA damage and repair, Review. *Nature* 2003; 23: 436-40.
39. Onur E, Tuğrul B, Bozyiğit F. DNA hasarı ve onarım mekanizmaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2009; 7: 61-70.
40. Debeleş Bütüner B, Kantarcı G. Mutasyon, DNA hasarı, onarım mekanizmaları ve kanserle ilişkisi. *J Fac Pharm* 2006; 35: 149-70.
41. Osherof WP, Jung HK, Beard WA, Wilson SH, Kunkel TA. The fidelity of DNA polymerase during distributive and processive DNA synthesis. *J Biol Chem* 1999; 274: 3642-50.
42. Dinçer Y, Akçay T. DNA Hasarı Review. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000; 25: 73-9.
43. Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001; 27: 247–254.
44. Martindale JL, Holbrook NJ. Vcellular response to oxidative stres: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol* 2002; 192: 1-15.
45. Nakai T, Ando M, Okamoto Y, Ueda K, Kojima N. Modulation of oxidative DNA damage and DNA-crosslink formation induced by cis-diamminetetrachloro- platinum (IV) in the presence of endogenous reductants. *J Inorg Biochem* 2011; 105: 1-5.

46. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2009; 27: 120-39.
47. Vávrová J, Rezáčová M. The importance of senescence in ionizing radiation-induced tumour suppression *Folia Biol* 2011; 57: 41-6.
48. Sharma KK, Swarts SG, Bernhard WA. Mechanisms of Direct Radiation Damage to DNA: The Effect of Base Sequence on Base End Products. *J Phys Chem* 2011; 115: 4843-55.
49. Mladenov E, Iliakis G. Induction and repair of DNA double strand breaks: The increasing spectrum of non-homologous end joining pathways. *Mutat Res* 2011; 711: 61.
50. Dinçer Y, Akçay T, Erdem T, Ilker Saygılı E, Gündoğdu S. DNA damage, DNA susceptibility to oxidation and glutathione level in women with polycystic ovary syndrome. *Scand J Clin Invest* 2005; 65: 721-8.
51. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 367-401.
52. Zhang Y, Rohde LH, Wu H. Involvement of Nucleotide Excision and Mismatch Repair Mechanisms. *Current Genomics* 2009; 10: 250-8.
53. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi, *YYU Vet Fak Dergisi*, 2004; 15(1-2): 91-6
54. Caporaso N. The molecular epidemiology of oxidative damage to DNA and cancer *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(17):1263-5.
55. David SS, O'Shea VL, Kundu S. Base-excision repair of oxidative DNA damage. *Nature* 2007;447(7147):941-50.
56. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutation research* 2004;567(1):1-61.
57. Roberfoid MB, Calderon PB, Free radicals and oxidation phenomennain biological systems, CRC Press, 1995; 92-3.
58. Cadet J, Berger M, Douki T, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology* 1997;131:1-87
59. C. von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor and Francis, New York, 1987; 32.
60. Hazra TK, Das A, Das S, Choudhury S, Kow YW, Roy R. Oxidative DNA damage repair in mammalian cells: a new perspective. *DNA repair* 2007;6(4):470-80.

61. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Kacmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual review of biochemistry* 2004; 73: 39-85.
62. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195–214.
63. Verjat T, Dhenaut A, Radicella JP, Araneda S. Detection of 8-oxoG DNA glycosylase activity and OGG1 transcripts in the rat CNS. *Mutat Res* 2000; 460: 127-38.
64. Yokuş B, Çakır DÜ. [Biomarker of invivo oxidative DNA damage; 8- hydroxy-2'-deoxyguanosine] *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2002; 22: 535-43.
65. Hussain SP, Harric CC. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res* 1998; 58: 4023–27.
66. Loret A, Calzone R, Dunster C, Manini P, D'ischia M, Degan P, ve ark. Different patterns of in vivo pro-oxidant states in a set of cancer- or agingrelated genetic diseases. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 495-503.
67. Ronai Z.A. Gradia S. Peterson L. A. Hecht S. S. G to A transversions in codon 12 of the Kras oncogene isolated from Mouse lung tumors induced by 4-(N-metil-N nitrosamino)-1-(3-piridil)-1-bütanon (NNK) and related DNA methylating and pyridyloxobutylating agents. *Carcinogenesis* 1993; 14: 2419- 22.
68. Wu LL, Chiou CC, Chang PY, Wu JT. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clin Chim Acta* 2004; 339: 1-9.
69. Feig DI, Reid TM, Loeb LA. Reactive oxygen species in tumorigenesis *Cancer Res* 1994; 54: 1890-4.
70. Thomas S. Lowe J.E. knowles R. G. Gren. I. C. Gren M. H. L. Factors affecting the damaging activity of superoxide and nitric oxide. *Mutat Res* 1998;402: 77-84.
71. Orlow I, Park BJ, Mujumdar U, Patel H, Siu-Lau P, Clas BA, Downey R, Flores R, Bains M, Rizk N, Dominquez G, Jani J, Berwick M, Begg CB, Kris MG, Rusch VW. DNA damage and repair capacity in patiets with lung cancer: prediction of multiple primary tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3560–6.
72. Atalay M, David EL. Diabetes, oxidative stress and physical exercise-Review article. *Journal of Sports Science and Medicine* 2000; 1: 1-14.
73. B. Giese, Hop to it, *Chem. Britain* 2000;44–6

74. Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S. Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. *Mutation research* 2001; 488(1): 65-76.
75. Powell CL, Swenberg JA, Rusyn I. Expression of base excision DNA repair genes as a biomarker of oxidative DNA damage *Cancer letters* 2005;229(1):1- 11.
76. Dizdaroglu M. Chemical determination of oxidative DNA damage by gas chromatography-mass spectrometry *Methods in enzymology* 1994;234:3-16.
77. Tomatır AG. Apoptoz: programlı hücre ölümü. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 499-508.
78. SY Wong, Rebecca. "Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment" 22 Haziran 2018'de erişildi. www.ncbi.nlm.nih.gov
79. Nagata S, 2000. Apoptotic DNA fragmentation. *Exp Cell Res.*256:12–8.
80. Ait SW, and Green Dr., Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Sep 2010; 11(9):621-32.
81. Mcknight JJ, Gray SB, Okane HF, Johnston SR And Williamson KE., Apoptosis And Chemotherapy For Bladder Cancer. *J UROL*, 2009; 173:683-90.
82. Johnson DE. Programmed cell death regulation: basic mechanisms and therapeutic opportunities *Leukemia* 2000; 14:1340-4.
83. King KL, Cidlowski JA. Cell cycle regulation and apoptosis. *Annual Review of Physiology* 1998;60:601-17.
84. Kaipia A, Hsueh AJW. Regulation of Ovarian Follicle Atresia *Annual Review of Physiology* 1997; 59:349-363.
85. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. *Annual Review of Immunology* 1998; 16: 395-419.
86. Renehan AG, Booth C, Potten CS. What is apoptosis, and why is it important? *British Medical Journal/(Clinical Research Ed.) BMJ* 2001; 322:1536-8.
87. Bauer JH, Hefand SL. New tricks of an old molecule: lifespan regulation by p53 *Aging Cell* 2006;5:437–40.
88. Le Quesne J, Caldas C. Micro-RNAs and breast cancer. *Mol Oncol*, 2010;4:230-41.
89. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28:369–378.
90. Wijnhoven BP, Michael MZ, Watson DI. MicroRNAs and cancer *The British Journal of Surgery*, 2007;94: 23-30.
91. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993;75: 843-54.

92. Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world Science, 2001;294: 797-9.
93. http://www.mirbase.org/cgi-bin/miRNA_summary. Erişim:19/06/2018.
94. Bentwich I, Avniel A. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. Nat Genet, 2005; 37:766-70.
95. Lim LP, Lau NC. The microRNAs of *Caenorhabditis elegans* Genes Dev, 2003;17:991-1008.
96. Peng, Yong. "The role of MicroRNAs in human cancer" 22 Haziran 2018'de erişildi. www.nature.com
97. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002;99: 15524-9.
98. Goel A, Boland R. Epigenetics of colorectal cancer. Gastroenterology, 2012;143:1442-60.
99. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer Cancer Science, 2010;101: 2309-15.
100. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: Small molecules with a huge impact Journal of Clinical Oncology, 2009;27: 5848-56.
101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793003/figure/F1/> 2 Haziran 2018 tarihinde erişilmiştir.
102. Ambros V, Bartel B, Bartel DP, et al. A uniform system for microRNA annotation RNA 2003;9(3):277-9.
103. Griffiths - Jones S. The microRNA registry Nucleic acids research 2004;32(suppl 1):109-11.
104. Calin GA, Sevignani C, Dumitri CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM: Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci, 2004; 101: 2999-3004.
105. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature, 2005;435: 834-8.
106. Pang JC, Kwok WK, Chen Z, NG HK. Oncogenic role of microRNAs in brain tumors Acta Neuropathology, 2009;117: 599-611.

107. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science*, 2001;294: 853-8.
108. Leal JA, Leonart ME MicroRNAs and cancer stem cells: therapeutic approaches and future perspectives. *Cancer Lett* 2012;
109. Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003; 425: 415-9.
110. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *National Reviews Cancer*, 2006; 6: 259-69.
111. Slaby O, Svoboda M, Michalek J, Vyzula R. MicroRNAs in colorectal cancer: translation of molecular biology into clinical application. *Molecular Cancer*, 2009;8: 102-15.
112. O'day E, Lal A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2010;12: 201-11.
113. Di Leva G, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs: Fundamental facts and involvement in human diseases. *Birth Defects Research*, 2006; 78: 180-9.
114. He L, He X, Lowe SW, Hannon GJ. microRNAs join the p53 network-- another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer*, 2007;7: 819-22.
115. Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJ, Lightfoot TJ, Coxhead J. Mutations in APC, Kirsten-ras and p53 -alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci*, 2009; 99: 9433-8.
116. Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression. *Pathol Res Int*, doi:10.1155/2012/509348
117. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Nitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*, 2006;41: 185-92.
118. Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, Esau CC, Burchard J, Linsler PS, Krichevsky AM. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. *Mol Cell Biol*, 2008;28: 5369-80.
119. Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene*, 2008; 27: 2128-36.
120. Natawala A, Spychal R, Tselepis C. Epithelial-mesenchymal transition mediated tumorigenesis in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*, 2008;14: 3792-7.

121. Zhang L, Huang J, Yang N, Greshock J, Megraw MS, Giannakakis A, Liang S, Naylor TL, Barchetti A, Ward MR, Yao G, Medina A, O'Brien-Jenkins A, Katsaros D, Hatzigeorgiou A, Gimotty PA, Weber BL, Coukos G. MicroRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006;103: 9136-41.
122. Georges M, Coppieters W, Charlier C. Polymorphic miRNA mediated gen regulation: Contribution to phenotypic variation and disease. *Current Opinion in Genetics and Development*, 2007;17: 166 -76.
123. Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene*, 2006; 25: 2537-45.
124. Morgan DL, Postier RG, Brackett DJ, Schmittgen TD. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*, 2007;120: 1046-54.
125. Yan LX, Huang XE, Shao Q, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis *RNA* 2008; 14: 2099-109.
126. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambros S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2257-61.
127. Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, et al. Programmed cell death 4 (PDCD4) is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 1026-33.
128. Liu R, Chen X, Du Y et al. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem*. 2012;58:610–18.
129. Elton TS, Selemon H, Elton SM, Parinandi NL. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes *Gene*. 2013; 532(1): 1-12.
130. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*. 2005;120:635-47.
131. Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev*. 2007;21:1025-30.
132. Yu F, Yao H, Zhu P, Zhang X, Pan Q, Gong Y, et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells 2007;131:1109-23.

133. Lu Y, Govindan R, Wang L, et al. MicroRNA profiling and prediction of recurrence/relapse-free survival in stage I lung cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1046-54.
134. Concepcion CP, Bonetti C, Ventura A. The microRNA-17-92 family of microRNA clusters in development and disease *Cancer J.* 2012;18: 262-7.
135. Strillacci A, Valerii MC, Sansone P, et al. Loss of miR-101 expression promotes Wnt/catenin signalling pathway activation and malignancy in colon cancer cells. *J Pathol* 2013; 229:379-89.
136. Plummer PN, Freeman R, Taft RJ, et al. MicroRNAs regulate tumor angiogenesis modulated by endothelial progenitor cells. *Cancer Res.* 2013;73:341-52.
137. Huang YW, Liu JC, Deatherage DE et al. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 oncogene in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2009;69:9038-46.
138. Harquail J, Benzina S, Robichaud GA. MicroRNAs and breast cancer malignancy: an overview of miRNA-regulated cancer processes leading to metastasis. *Cancer Biomark* 2012;11:269-80.
139. Hausler SFM, Keller A, Chandran PA, et al. Whole-blood derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening. *Br J Cancer* 2012;103:693-700.
140. Shih KK, Qin LX, Tanner FJ, et al. A microRNA survival signature (MiSS) for advanced ovarian cancer *Gynecol Oncol.* 2011;121:444-50.
141. Ferracin M, Querzoli P, Calin GA, Negrini M. MicroRNAs: toward the clinic for breast cancer patients. *Semin Oncol.* 2011;38:764-75.
142. Boeri M, Pastorino U, Sozzi G Role of microRNAs in lung cancer: microRNA signatures in cancer prognosis. *Cancer J.* 2012;18:268-74.
143. Josie Hayes, Pier Paolo Peruzzi, and Sean Lawler “MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy” 21 Haziran 2018’de erişildi. www.cell.com
144. Martin D.JanssonAnders H.Lund “MicroRNA and cancer” 21 Haziran 2018’de erişildi. www.sciencedirect.com (Elsevier)
145. Banno K, Yanokura M, Kisu I, et al. MicroRNAs in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18:186-92.
146. Wang H, Chiu M, Xie Z et al. Synthetic microRNA cassette dosing: pharmacokinetics, tissue distribution and bioactivity. *Mol Pharm.* 2012;9:1638-44.

147. Cochrane DR, Howe EN, Spoelstra NS, Richer JK. Loss of miR-200c: A marker of aggressiveness and chemoresistance in female reproductive cancers. *Journal of Oncology*, 2010;10: 82-94.
148. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Contribution of microRNAs to radio-and chemoresistance of brain tumors and their therapeutic potential. *Eur J Pharmacol*. 2012; 684:8–18.
149. Yang L, Li N, Wang H et al. Altered microRNA expression in cisplatin-resistant ovarian cancer cells and upregulation of miR-130a associated with MDR1/P-glycoprotein-mediated drug resistance *Oncol Rep* 2012; 28:592–600.
150. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res*. 2005; 65(14):6029-33.
151. Yi W Kong, David Ferland-McCollough, Thomas J Jackson, Dr Martin Bushell “microRNAs in cancer management“ 21 Haziran 2018 de erişildi. www.thelancet.com
152. Shell S, Park SM, Radjabi AR, Schickel R, Kistner EO, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:11400–5.
153. Shah YM, Morimura K, Yang Q, Tanabe T, Takagi M, Gonzalez FJ. *Mol Cell Biol*. 2007;27:4238–47.
154. Laneve P, Di Marcotullio L, Gioia U, Fiori ME, Ferretti E, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:7957–62.
155. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. *Nature*. 2007;
156. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13944–9.
157. Hossain A, Kuo MT, Saunders GF. *Mol Cell Biol*. 2006;26:8191–201.
158. Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, et al. *Oncogene* 2007;
159. Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. *Gastroenterology*. 2007;133:647–58.
160. Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, et al. *Gastroenterology*. 2006;130:2113–29.
161. Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. *Cancer Res*. 2006;66:9090–8.
162. Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, Liu Z, Zanesi N, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:15805–10.
163. Bommer GT, Gerin I, Feng Y, Kaczorowski AJ, Kuick R, et al. *Curr Biol*. 2007;17:1298–307.

164. Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, Veronese A, Sabbioni S, et al. *Cancer Res.* 2007;67:6092–9.
165. Lujambio A, Ropero S, Ballestar E, Fraga MF, Cerrato C, et al. *Cancer Res.* 2007;67:1424–9.
166. Scott GK, Goga A, Bhaumik D, Berger CE, Sullivan CS, Benz CC. *J Biol Chem.* 2007;282:1479–86.
167. Shi XB, Xue L, Yang J, Ma AH, Zhao J, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:19983–8.
168. Saito Y, Liang G, Egger G, Friedman JM, Chuang JC, et al. *Cancer Cell.* 2006;9:435–43.
169. Adams BD, Furneaux H, White BA. *Mol Endocrinol* 2007;21:1132–47.
170. Gillies JK, Lorimer IA. *Cell Cycle* 2007;6:2005–9.
171. Le Sage C, Nagel R, Egan DA, Schrier M, Mesman E, et al. *Embo J.* 2007;26:3699–708.
172. Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, Gillis AJ, Stoop H, et al. *Cell.* 2006;124:1169–81.
173. Lo AK, To KF, Lo KW, Lung RW, Hui JW, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007.
174. Ling Chen, Hong Xiao, Zong-Hua Wang, Yi Huang, Zi-Peng Liu, Hui Ren, and Hang Song. “miR-29a suppresses growth and invasion of gastric cancer cells in vitro by targeting VEGF-A”. 23.07.2018 tarihinde erişildi. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
175. Wu Z, Huang X, Huang X, Zou Q, Guo Y. “The inhibitory role of Mir-29 in growth of breast cancer cells”. 23.07.2018 tarihinde erişildi. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
176. Erel O. A new automated colometric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
177. Leers et al., *J Pathol.* 187, 1999, 567.
178. Schutte et al., *Exp Cell Res.* 297, 2004, 11.
179. Hagg et al., *Invest New Drugs* 20, 2002, 253.
180. Kramer et al., *Cancer Res* 64, 2004, 1751.
181. Olofsson et al., *Cancer Biomarkers* 5, 2009, 117.
182. Kuo TY, Hsi E, Yang IP, Tsai PC, Wang JY, Juo SH. “Computational analysis of mRNA expression profiles identifies microRNA-29a/c as predictor of colorectal cancer early recurrence”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
183. Kamikawaji K, Seki N, Watanabe M, Mataka H, Kumamoto T, Takagi K, Mizuno K, Inoue H. “Regulation of LOXL2 and SERPINH1 by antitumor microRNA-29a in lung

cancer with idiopathic pulmonary fibrosis”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.

184. Ling Chen, Hong Xiao, Zong-Hua Wang, Yi Huang, Zi-Peng Liu, Hui Ren and Hang Song. “miR-29a suppresses growth and invasion of gastric cancer cells in vitro by targeting VEGF-A”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
185. Wu Z, Huang X, Huang X, Zou Q, Guo Y. “The inhibitory role of Mir-29 in growth of breast cancer cells”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
186. Li ZH, Xiong QY, Xu L, Duan P, Yang QO, Zhou P, Tu JH. “miR-29a regulated ER-positive breast cancer cell growth and invasion and is involved in the insulin signaling pathway”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
187. Han X, Zheng J, Wang Y, Gao Z. “miRNA-29a inhibits colon cancer growth by regulation of the PTEN/Akt/GSK3 β and Wnt/ β -catenin signaling pathways”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
188. Liu X, Lv X, Yang Q, Jin H, Zhou W, Fan Q. “MicroRNA-29a Functions as a Tumor Suppressor and Increases Cisplatin Sensitivity by Targeting NRAS in Lung Cancer”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
189. Khamisipour G, Mansourabadi E, Naeimi B, Moazzeni A, Tahmasebi R, Hasanpour M, Mohammadi MM, Mansourabadi Z, Shamsian S. “Knockdown of microRNA-29a regulates the expression of apoptosis-related genes in MCF-7 breast carcinoma cells. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
190. Huang Q , Feng J, Wu R, Yang Y, Dai C, Li J, Liao Y, Xiang M, Wang D, Du XB. “Total Oxidant/Antioxidant Status in Sera of Patients with Esophageal Cancer”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
191. Wu R, Feng J, Yang Y, Dai C, Lu A, Li J, Liao Y, Xiang M, Huang Q, Wang D, Du XB. “Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
192. Bukhari SA, Zafar K, Rajoka M, İbrahim Z, Javed S, Sadiq R. “Oxidative stress-induced DNA damage and homocysteine accumulation may beinvolved in ovarian cancer progression in both young and old patients”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.

- 193.** Dogan R, Meriç Hafız A, Tugrul S, Ozturan O, Keskin S, Kocyigit A. “Can Oxidative Stress Parameters Be Used as Biomarkers for the Discrimination of Malignant Head and Neck Tumors”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
- 194.** Singh AK, Pandey P, Tewari M, Pandey HP, Gambhir IS, Shukla HS. “Free radicals hasten head and neck cancer risk: A study of total oxidant, total antioxidant, DNA damage, and histological grade”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
- 195.** Feng JF, Lu L, Dai CM, Wang D, Yang YH, Yang YW, Liu YS. “Analysis of the diagnostic efficiency of serum oxidative stress parameters in patients with breast cancer at various clinical stages”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 26 Temmuz 2018 tarihinde erişildi.
- 196.** Cheng Guo, Xiaofen Li, Rong Wang, Jiekai Yu, Minfeng Ye, Lingna Mao, Suzhan Zhang, and Shu Zheng. “Association between Oxidative DNA Damage and Risk of Colorectal Cancer: Sensitive Determination of Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine by UPLC-MS/MS Analysis”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 27 Temmuz 2018 tarihinde erişilmiştir.
- 197.** Xia Xu, Yan Wang, Wenwen Guo, Yiqing Zhou, Chunmei Lv, Xiaoxiang Chen and Kaijiang Liu. “The significance of the alteration of 8-OHdG in serous ovarian carcinoma”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 27 Temmuz 2018 tarihinde erişilmiştir.
- 198.** Anna Płachetka, Brygida Adamek, Joanna K. Strzelczyk, Łukasz Krakowczyk, Paweł Migula, Przemysław Nowak and Andrzej Wiczkowski. “8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in colorectal adenocarcinoma – is it a result of oxidative stress?” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 27 Temmuz 2018 tarihinde erişilmiştir.
- 199.** Zahra Malek-Hosseini, Abdolaziz Khezri, and Zahra Amirghofran. “Circulating Levels of M30 and M65 Molecules in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder and Their Relation to Tumor Progression.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 1 Ağustos 2018 tarihinde erişilmiştir.
- 200.** Jeffrey B. Smerage, G. Thomas Budd, Gerald V. Doyle, Marty Brown, Costanza Paoletti, Maria Muniz, M. Craig Miller, Madeline I. Repollet, David A. Chianese, Mark C. Connelly, Leon W.W.M. Terstappen, and Daniel F. Hayes. “Monitoring apoptosis and Bcl-2 on circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 1 Ağustos 2018 tarihinde erişilmiştir.

- 201.** Esther C de Haas, Alessandra di Pietro, Kathryn L Simpson, Coby Meijer, Albert J H Suurmeijer, Lee J Lancashire, J Cummings, Steven de Jong, Elisabeth G E de Vries, Caroline Dive and Jourik A Gietema. “Clinical Evaluation of M30 and M65 ELISA Cell Death Assays as Circulating Biomarkers in a Drug-Sensitive Tumor, Testicular Cancer.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 1 Ağustos 2018 tarihinde erişilmiştir.
- 202.** Susumu SAIGUSA, Yasuhiro INOUE, Koji TANAKA, Yoshinaga OKUGAWA, Yuji TOIYAMA, Kenichi UCHIDA, Yasuhiko MOHRI and Masato KUSUNOKI. “Lack of M30 expression correlates with factors reflecting tumor progression in rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 1 Ağustos 2018 tarihinde erişilmiştir.





T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU VE BEYAN BELGESİ

Öğrencinin

T.C. : 66787272320

Adı, Soyadı : Fehmi KAŞ

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tezin Adı : Kemoterapi alan hastaların popitosis markırları, tümör belirteçleri mikRNA düzeyleri ile klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme verileri açısından değerlendirilmesi

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen uzmanlık tezi... çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 103... sayfalık kısmına ilişkin, 12./08/2018.. tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı %11'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntılarının bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 10./09/2018...

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin

Adı-Soyadı: Fehmi KAŞ

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım. 10./09/2018...

Ars. Gör. Dr. Fehmi KAŞ
Harran Univ. Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Dip. Tes. No: 116578

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı: İdris Kirhan

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

Yrd. Doç. Dr. İdris KIRHAN
Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Dip. Tes. No: 130280