

# AKCİĞER KANSERİNDE GRAVİN GEN EKSPRESYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MELİH DENİZ

MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIK BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

MERSİN

KASIM-2019

# AKCİĞER KANSERİNDE GRAVİN GEN EKSPRESYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MELİH DENİZ

MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ




ECZACILIK BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

Danışman  
Prof. Dr. Serap YALIN

MERSİN  
KASIM-2019

## ONAY

Melih DENİZ tarafından Prof. Dr. Serap YALIN danışmanlığında hazırlanan "AKCİĞER KANSERİNDE GRAVİN GEN EKSPRESYONU" başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Serap YALIN	
Üye	Prof. Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Nil ÜNAL	

Yukarıdaki jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu' nun 28.11.2019 tarih ve 2019/551 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. Bahar TAŞDELEN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



*Bu tezde uygulanan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri kanunu hükümlerine tabidir.*

## ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgelerin akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversiteden başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi' ne devrettiğimi

beyan ederim.

## ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' Works.
- I used all of the referred Works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

28 Kasım 2019 / 28 November 2019

İmza/ Signature

Melih DENİZ

## ÖZET

### Akciğer Kanserinde Gravin Gen Ekspresyonu

Kanser, hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde en önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür. Protein kinazlar hücre içerisinde bazı proteinlere bağlı olarak bulunurlar. Protein kinaz A'yı bağlayan proteinler A-kinaz bağlayıcı proteinler (AKAP) olarak tanımlanır. AKAP ailesinin ekspresyonunun kanser gelişimiyle ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, akciğer kanseri tanısı konulmuş olgularda gravin (AKAP12) gen ekspresyonunun araştırılması ve ekspresyondaki değişikliklerin akciğer kanseri ile olan olası ilişkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya akciğer kanseri tanısı konulan, 60 hasta ile daha önce akciğer kanseri tanısı konmamış, aile öyküsünde akciğer kanserli hasta bulunmayan, sigara ve alkol alışkanlığı olmayan 51 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Olguların gravin gen ekspresyonu gerçek zamanlı PCR yöntemiyle saptanmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre akciğer kanserli olgularda gravin gen ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştır. Gravin akciğer kanserinin erken tanısında önemli bir marker olabilir.

**Anahtar kelimeler:**Akciğer Kanseri,Gravin, Protein Kinaz, AKAP, Ekspresyon

**Danışman:** Prof. Dr. Serap YALIN, Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin.

## ABSTRACT

### Gravin Gene Expression in Lung Cancer

Cancer is one of the leading causes of death in both developed and developing countries. Lung cancer is the most common type of cancer in the world. Protein kinases are present in the cell due to some proteins. Proteins that bind to protein kinase A are defined as A-kinase binding proteins (AKAP). It has been shown in some studies that expression of the AKAP family is associated with cancer development. The aim of this study was to investigate the expression of gravin (AKAP12) gene in patients with lung cancer and to evaluate the possible relationship between changes in expression and lung cancer. The study included 60 patients who were diagnosed with lung cancer, and 51 healthy individuals who were not previously diagnosed with lung cancer, had no family history of lung cancer, and had no smoking or alcohol habit. Gravin gene expression was determined by real-time PCR. According to the results of the study, gravin gene expression level was significantly decreased in patients with lung cancer compared to the control group. Gravin may be an important marker in the early diagnosis of lung cancer.

**Keywords:** Lung Cancer, Gravin, Protein Kinase, AKAP, Expression

**Advisor:** Prof. Dr. Serap YALIN, Mersin University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Mersin.

## TEŞEKKÜR

Eczacılık Biyokimya eğitimim süresince ve bu tezin oluŐma aŐamasında daima yanımda olup bilgisini, tecrübesini, bilimsel desteğini, sabrını ve anlayıŐını eksik etmeyen değerli hocam ve danıŐmanım Sn. Prof. Dr. Serap YALIN' a,

ÇalıŐmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Onkoloji Anabilim Dalı ve Adana Özel Acıbadem Hastanesi Onkoloji Poliklinik Doktorlarına,

ÇalıŐmalarıma verdiği desteklerden dolayı Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (BAP-SBE BK (MD) 2011-2 YL nolu proje ile)

Ve son olarak bu günlere gelmemde en büyük desteđi sağlayan aileme teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI</b>	<b>3</b>
2.1. Akciğer Kanseri	3
2.1.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Akciğer Kanserinin Etiyolojisi	8
2.1.2.1.Sigara	8
2.1.2.2. Radyasyon	9
2.1.2.3. Asbest	9
2.1.2.4. Hava Kirliliği	9
2.1.2.5. Genetik Faktörler	9
2.1.2.6 .Diğer Faktörler	10
2.2. Akciğer Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması ve Evrenmesi	10
2.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	12
2.2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	12
2.2.2.1. Adenokarsinom	12
2.2.2.2. Skuamöz Hücre Karsinomu	12
2.2.2.3.Nöroendokrin Tümörleri	13
2.2.2.4.Büyük Hücreli Karsinom	13
2.2.2.5. Diğer ve Sınıflandırılmamış Karsinomlar	13
2.2.3. Akciğer Kanserinin Evrenmesi	14
2.2.3.1.Evre Gruplamaları	15
2.2.4.Akciğer Kanserinde Klinik ve Prognostik Faktörler	17
2.2.4.1.Klinik Faktörler	17
2.2.4.2.Prognostik Faktörler	18
2.2.5.Akciğer Kanserinde Patogenezi	19
2.3.A-Kinaz Bağlayıcı Proteinler	19
2.3.1.Gravin (AKAP12/AKAP 250)	22
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEM</b>	<b>24</b>
3.1. Kullanılan Cihazlar	24
3.2. Kullanılan Kitler	24
3.3. Kullanılan Ayırıcılar	24
3.4. Çalışma Grupları ve Örnek Alımı	25
3.5.Tam Kandan Lökosit Hücresi Ayırma Prosedürü	25
3.6.Kandan Total RNA İzolasyon Prosedürü	26
3.7.cDNA Sentez Aşaması	26
3.8.Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu	27
3.9.İstatistiksel Yöntem	28
<b>4. BULGULAR</b>	<b>29</b>
4.1.Genel Dağılımlar	29
4.1.1.Hasta Grubunun Tümör Evrenmesi ve Metastaz ile İlişkili Bulgular	29

4.1.2.Hasta Grubunun Sigara İçen veya İçmeyen Olarak İncelenmesi	31
4.2.Hasta-Kontrol Gruplarında Yaş ve Ekspresyon Karşılaştırması	31
4.3.Histoloji Alt Grupları arasında Ekspresyon Düzeyinin Karşılaştırması	33
4.4.Tümör Evresi Grupları Arasında Ekspresyon Medyan Değerleri	33
4.5.Lenf Nodu Metastaz Grupları Arasında Ekspresyon Düzeyinin Karşılaştırması	34
4.6. Uzak Metastaz Grupları Arasında Ekspresyon Düzeyinin Karşılaştırması	34
<b>5. TARTIşMA ve SONUÇ</b>	<b>35</b>
KAYNAKLAR	39
ÖZGEçMİş	46



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 2.1.Dünya genelinde,2018 yılı,akciğer kanseri vaka ve ölüm oranları	6
Tablo2.2.Akciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması	11
Tablo 2.3. Primer Tümör Evrelemesi	14
Tablo 2.4. Bölgesel Lenf Bezi Evrelemesi	14
Tablo 2.5. Uzak Metastaz Evrelemesi	15
Tablo 2.6. Evre Gruplamaları	16
Tablo 2.7.Akciğer Kanserinde Klinik Semptom ve Bulguların görülme Sıklığı ve Nedenleri	17
Tablo 2.8. Akciğer Kanserinde Klinik Evreye Göre Sonuçlar	18
Tablo 3.1. Gravin Geni Primer Dizileri	27
Tablo3.2. PCR Aşamaları	27
Tablo 4.1.Kontrol ve Hasta Grupları Oranları	29
Tablo 4.2.Kontrol ve Hasta Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılım Oranları	29
Tablo 4.3. Tanı Konulan Hastaların Karsinom Hücre Tipleri Oranları	29
Tablo 4.4.Hastaların Tümör Evreleri Oranları	30
Tablo 4.5.Hastaların Lenf Nodu Metastazı Oranları	30
Tablo 4.6.Hastaların Uzak Metastaz Oranları	30
Tablo 4.7. Sigara İçen ve İçmeyenlerin Oranları	31
Tablo 4.8.Hasta-Kontrol Gruplarında Yaş Karşılaştırması	31
Tablo 4.9.Hasta-Kontrol Gruplarında Gravin Gen Ekspresyon Karşılaştırması	32

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Tüm dünyada, 2018 yılı yeni kanser vaka oranları	3
Şekil 2.2. Tüm dünyada, 2018 yılı yeni kanser ölüm oranları	4
Şekil 2.3. Dünya Genelinde, 2018 yılı, erkeklerdeki akciğer kanseri insidansı	5
Şekil 2.4. Dünya Genelinde, 2018 yılı, kadınlardaki akciğer kanseri insidansı	5
Şekil 2.5. Türkiyede 2018 yılında kadın ve erkek, her yaştan kanser vakaları	6
Şekil 2.6. Türkiyede 2018 yılında erkek, her yaştan kanser vakaları	7
Şekil 2.7. Türkiyede 2018 yılında kadın, her yaştan kanser vakaları	7
Şekil 2.8. Bölümlendirilmiş cAMP sinyalizasyon modeli	21
Şekil 2.9. AKAP 12 iskele alanları	23
Şekil 4.1. Gravin Ekspresyon Değerleri	32
Şekil 4.2. Karsinom Hücre tiplerine Göre Ekspresyon Medyan Değerleri	33
Şekil 4.3. Tümör Evrelerine göre Gravin Gen Ekspresyonu Medyan Değerleri	33
Şekil 4.4. Lenf Nodu Metastazına Göre Gravin Gen Ekspresyonu Medyan Değerleri	34
Şekil 4.5. Uzak Metastaza Göre Gravin Gen Ekspresyonu Medyan Değerleri	34

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltma/Simgesi	Tanım
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
AKAP	A-Kinaz Bağlayıcı Proteinleri
PKA	Protein Kinaz A
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Globocan	Global Kanser Gözlemevi
NACR	Nikotinik Asetilkolin Reseptörü
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komisyonu
UICC	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
MOPP	VinkristinPrednizonAzotHardalProkarbazin Karışımı
DNA	Deoksiribonükleik asit
KHAK	Küçük Hücreli Akciğer Kaneri
KHDAK	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
TFF-1	Troid Transkripsiyon Faktörü
NET	Nöroendokrin Tümörler
T	Primer Tümör
N	Bölgesel Lenf Bezi
M	Metastaz
BHK	Büyük Hücreli Karsinoma
BHNEK	Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
AKOK	Amerikan Kanser Ortak Komisyonu
UKKB	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü
Rb	Retinoblastom
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
GPCR	G Proteinine Bağlı Reseptörler
MAP 2	Mikrotübül İlişkili Protein 2
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu

## 1. GİRİŞ

Neoplazi'nin sözcük anlamı yeni büyüme olup normal büyüme kontrollerine verilen cevabın kaybı olarak yorumlanır. Onkolojide neoplazmların benign ve malign olarak ayrılması çok önemlidir. Bir tümörün lokalize kalacağı, diğer bölgelere yayılmayacağı ve bu nedenle bu bölümün rezekte edilerek alınmasından sonra hastanın sağ kalacağı düşünülürse bu neoplazm "benign" olarak sınıflandırılır. "Malign" olarak sınıflandırılan neoplazm, komşu yapılara yayılarak harabiyet yaratan (invazyon), uzak doku veya organlara ulaşarak (metastaz) ölüme yol açan lezyondur. Malign tümörler topluca "kanser" olarak adlandırılır. Latince "yengeç" kelimesinden gelmektedir ve vücudun herhangi bir parçasına inatçı bir şekilde yapışmasına ithafen böyle isimlendirilmiştir [1].

Akciğer kanseri, akciğer dokularında kontrol edilemeyen hücre büyümesi ile karakterize malign tümör oluşumlarıdır[2,3]. Bu büyüme akciğer dışına ilerlemesiyle yakın dokulara veya vücudun diğer kısımlarına yayılabilir (metastaz). Akciğerde başlayan çoğu kanser, karsinomlar olarak bilinen birincil akciğer kanserleridir[4,5]. Akciğer kanserinin en yaygın semptomları; öksürme (kanlı öksürme dahil olmak üzere), kilo kaybı, nefes darlığı ve göğüs ağrılarıdır[6,7]. Akciğer kanseri vakalarının büyük çoğunluğu (%85) uzun dönem sigara içme nedeniyle olmaktadır. Vakaların yüzde 10-15'i ise hiç sigara içmeyenlerde meydana gelir[8,9]. Bu vakalar çoğunlukla genetik faktörler, radon gazı, asbest, pasif içicilik veya hava kirliliğinin diğer formlarından kaynaklanır[4,10,11]. Akciğer kanseri göğüs filmleri ve bilgisayarlı tomografiyle görüntülenebilir. Teşhis ise biyopsiyle teyit edilir bu da bronkoskopi veya bilgisayarlı tomografiyle gerçekleştirilir[7,12,13]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre akciğer kanseri tüm dünyada en sık ölüme neden olan kanser türüdür ve dünyada her yıl yaklaşık 1,6 milyon birey akciğer kanserinden ölmektedir [14].

Birçok alt tipi olmasına rağmen, iki ana tipi küçük hücreli karsinoma ve küçük hücreli dışı karsinomadır. Çünkü tedavide izlenecek yolu bu gruplandırma belirler. Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi tercih edilirken, küçük hücreli dışı kanserlerde ilk tercih cerrahidir[15].

Akciğer kanserinin görülme oranı yaş ile artar, genelde 50-70 yaşları arasında görülür. Akciğer kanserinin erken evrelerde beş yıllık sağ kalımı %60-70 iken, ileri evre olgularda bu oran %5'in altına düşmektedir[16,17]. Tüm alt tipler ve evreler göz önüne alındığında, 2017 yılı için tedavi ile beş yıllık sağ kalım oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %18,1'dir; ancak gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha düşüktür[18,19].

A-kinaz bağlayıcı proteinler (A kinase anchoring proteins-AKAP), protein kinaz A'nın (PKA) düzenleyici alt birimine bağlanma ve holoenzimi hücre içindeki ayrı konumlara sınırlama ortak

işlevine sahip yapısal olarak çeşitli proteinlerden oluşan bir gruptur. AKAP grubu bir molekül olan gravin (AKAP 12 veya src-suprese edilmiş C kinaz substrat-SSeCKS- olarak da bilinir) A-Kinaz bağlayıcı protein ailesinden olan bir tümör baskılayıcı proteindir. A-kinaz bağlayıcı proteinler, A-kinaz sinyal moleküllerinin subselüler bölümlerine ayrılması için moleküler iskeleler olarak işlev görür[20, 21]. Hücre sinyalleşmesindeki rolüne ek olarak, AKAP12/Gravin ayrıca bazı myastenia gravis vakalarında otoantijen olarak tanımlanmıştır ve son zamanlarda lökomogenezde rol oynadığı gösterilmiştir[20]. Bu gen, AKAP ailesinin bir üyesini kodlar. Kodlanmış protein, endotel hücrelerinde, kültürlenmiş fibroblastlarda ve osteosarkom hücrelerinde ifade edilir. Protein kinaz A ve C ve fosfataz ile birleşir ve sinyal iletiminde iskele proteini görevini görür[21]. Bu protein hücre büyümesine bağlı bir proteindir. Bu proteine karşı antikolar, myastenia gravis'li hastalar tarafından üretilebilir. Bu genin alternatif eklenmesi, farklı izoformları kodlayan iki transkript varyantı ile sonuçlanır[21].

AKAP ailesinin ekspresyonunun kanser gelişimiyle ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, akciğer kanseri tanısı konulmuş olgularda gravin (AKAP12) gen ekspresyonunun araştırılması ve ekspresyondaki değişikliklerin akciğer kanseri ile olan olası ilişkisinin değerlendirilmesidir.

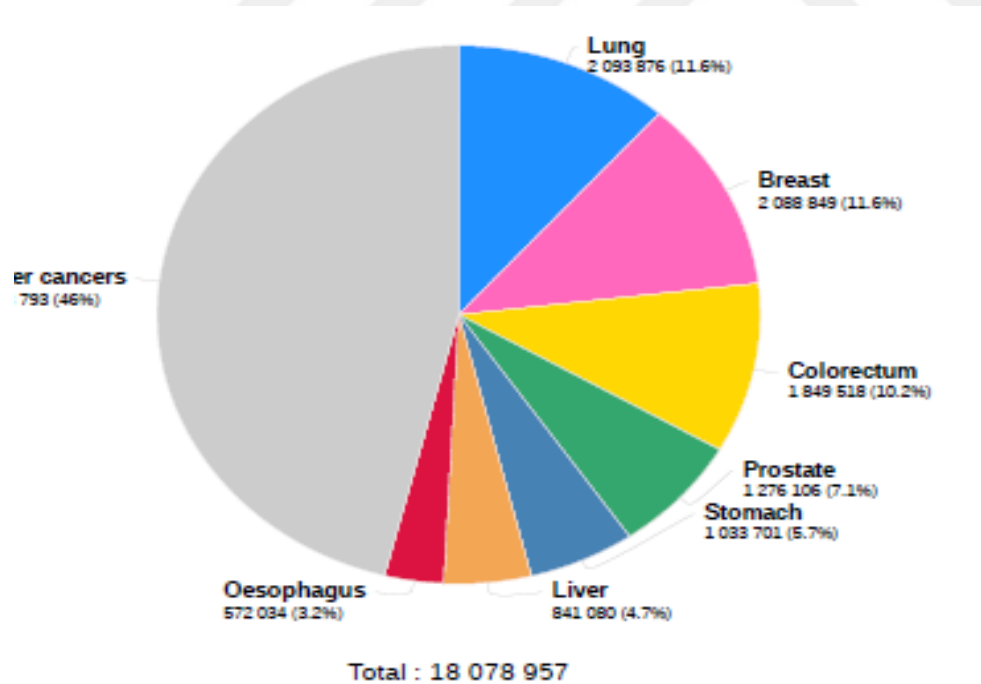
## 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

### 2.1. Akciğer Kanseri

#### 2.1.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi

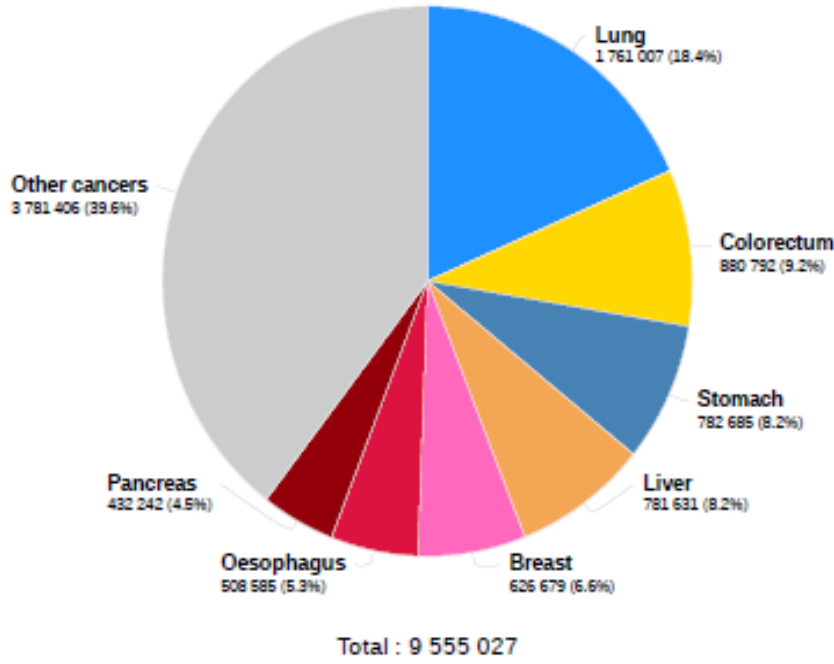
Tüm dünyada 2018 yılında 18.1 milyon yeni kanser vakası tanımlanmış ve kanser kaynaklı 9.6 milyon ölüm tespit edilmiştir. Dünyada her 5 erkekten ve 6 kadından birinde yaşamları boyunca kanser gelişmekte, 8 erkekten biri ve 11 kadından biri de hayatını kaybetmektedir. Dünya çapında, 5 yıllık prevalans adı verilen bir kanser teşhisinin 5 yıl içinde yaşayan toplam insan sayısının 43,8 milyon olduğu tahmin edilmektedir.2018'de dünya genelinde yeni vakaların neredeyse yarısının ve dünya çapındaki kanser ölümlerinin yarısından fazlasının, kısmen bölgenin küresel nüfusun yaklaşık % 60'ına sahip olması nedeniyle Asya'da gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Avrupa kıtası, dünya nüfusunun yalnızca yüzde %9,0'na sahip ve küresel kanser vakalarının % 23,4'ünü ve kanser ölüm oranlarının % 20,3'ünü oluşturmaktadır. Amerika kıtası küresel nüfusun % 13,3'üne sahip olup kanser insidansının % 21,0'ini,dünyadaki ölümlerinde % 14,4'ünü oluşturmaktadır. Akciğer kanseri tüm dünyada en fazla ölüme neden olan kanser türüdür ve dünyadaki toplam ölümlerin oranı % 18,4'üdür[Şekil 2.1,Şekil 2.2] [22-24].

#### Vaka



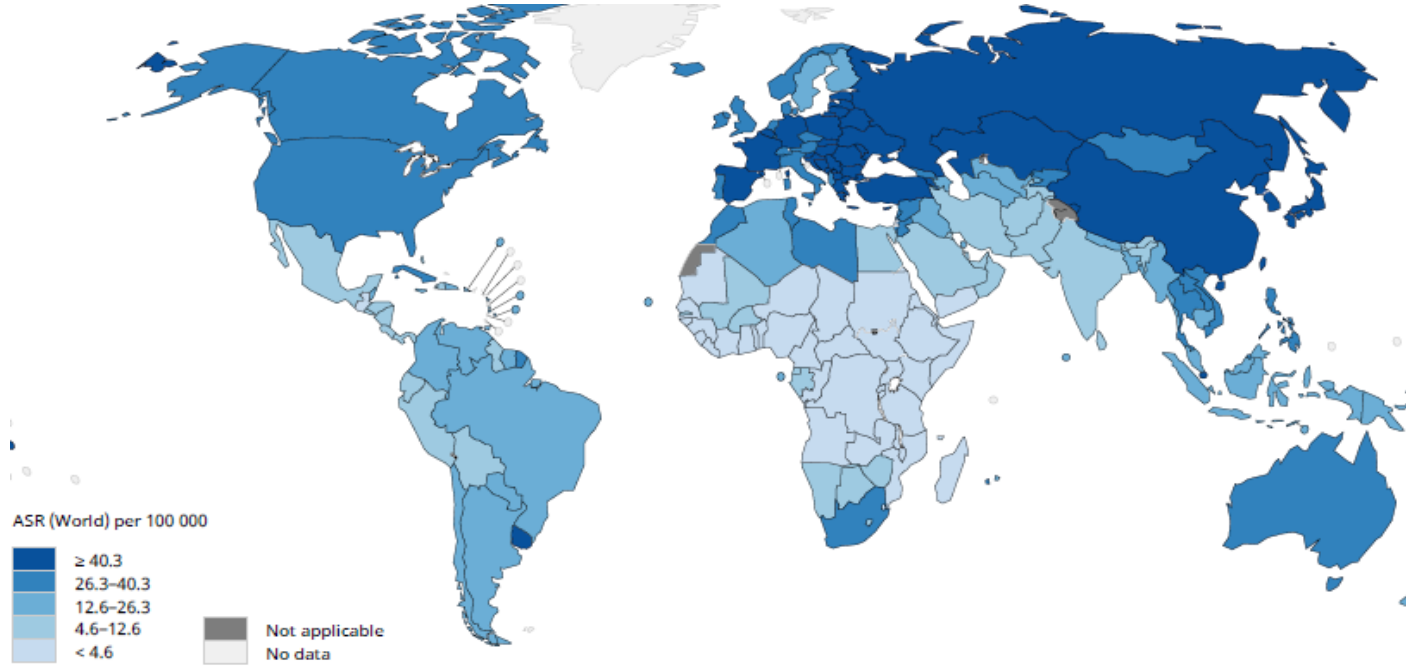
Şekil 2.1.Tüm dünyada, 2018 yılı yeni kanser vakaoranları[24].

## Ölüm

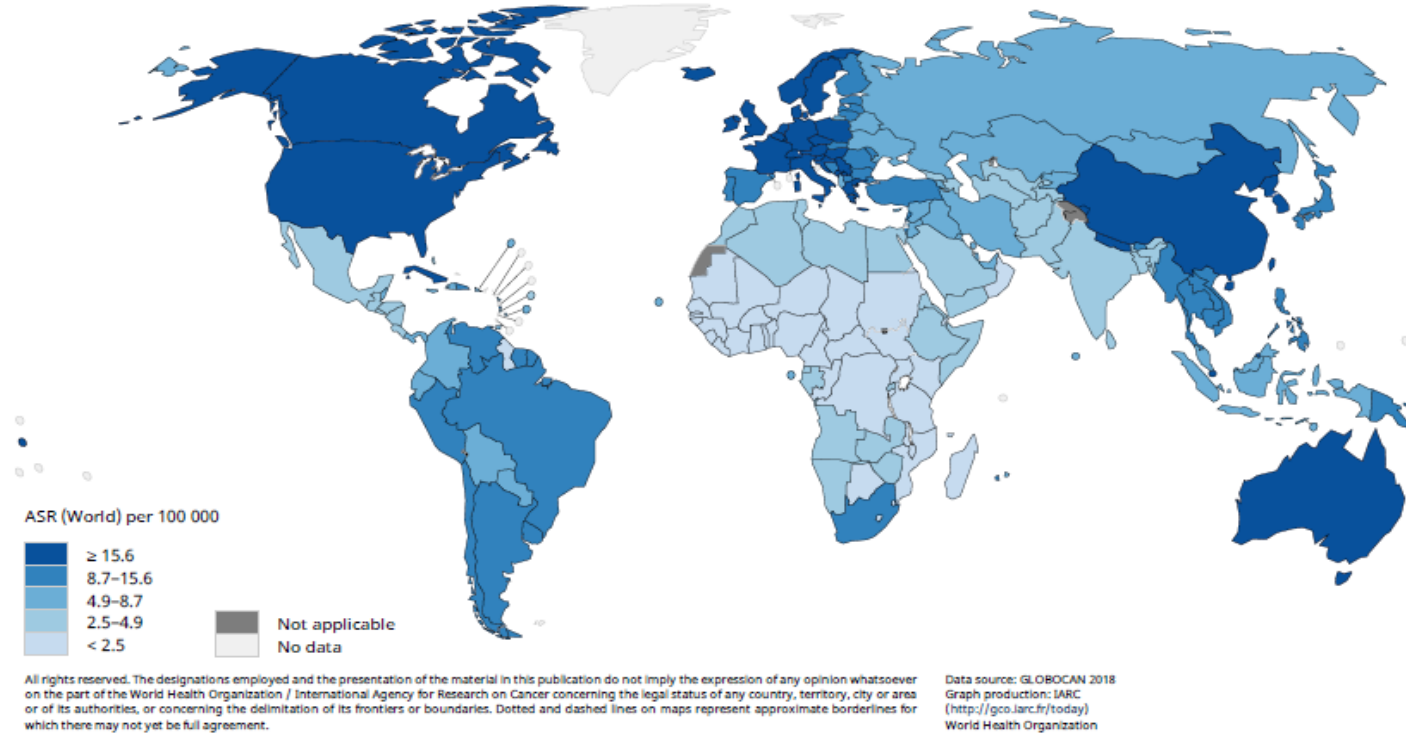


Şekil 2.2. Tüm dünyada, 2018 yılı yeni kanser ölüm oranları [24].

Akciğer kanseri hem kadınlarda hem de erkeklerde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olup 28 ülkede ise kadınlarda önde gelen kanser ölüm nedenidir. Kadınlarda en yüksek insidans oranları, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa'da özellikle Danimarka ve Hollanda'da, Çin, Avustralya ve Yeni Zelanda'da görülmektedir. ABD'de yaşam boyu akciğer kanseri gelişme riski erkeklerde% 8, kadınlarda% 6'dır. Akciğer kanseri erkeklerde en sık tanı alan kanserdir (erkeklerde toplam vakaların % 14,5'i ve kadınlarda % 8,4'ü) ve tüm kanser ölümlerinin yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Erkeklerde akciğer kanseri insidansını sırasıylaprostat kanseri (% 13,5), kolorektal kanser (% 10,9), karaciğer kanseri (% 10,2) ve mide kanseri (% 9,5) izlemektedir. Meme kanseri ise kadınlarda en sık tanı alan kanserdir (% 24,2).Dünya çapındaki kadınlarda teşhis edilen tüm yeni kanser vakalarının yaklaşık 4'ünden biri meme kanseridir ve Globocan'da yer alan 185 ülkenin 154'ünde en sık görülen kanserdir[Şekil 2.3,Şekil 2.4.][Tablo 2.1][22,23,25-27].



Şekil 2.3. Dünya genelinde, 2018 yılı, erkeklerdeki akciğer kanseri insidansı [25].



Şekil 2.4. Dünya genelinde, 2018 yılı, kadınlardaki akciğer kanseri insidansı [26].

**Tablo2.1.** Dünya genelinde, 2018 yılı, akciğer kanseri vaka ve ölüm oranları[27].

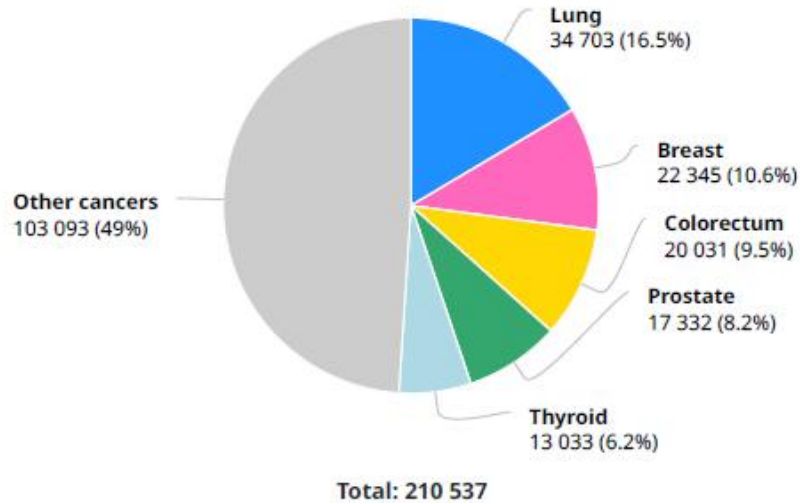
Ölçülen Sayı(yüz bin)	Erkek		Kadın		Her İki Cins	
	Vakalar	Ölümler	Vakalar	Ölümler	Vakalar	Ölümler
<b>ASYA</b>	833.461	743.253	391.568	325.609	1.225.029	1.068.862
<b>AVRUPA</b>	311.843	267.316	158.196	120.597	470.039	387.913
<b>KUZEY AMERİKA</b>	133.950	91.957	118.796	81.321	252.746	173.278
<b>LATİN AMERİKA</b>	51.757	48.058	38.015	33.326	89.772	81.384
<b>AFRİKA</b>	28.310	27.531	11.043	10.217	39.353	37.748

Türkiyede akciğer kanseri, Globocan verilerine göre 2018 de en sık görülen kanser türüdür. Erkeklerde sıklığı birinci sıradayken kadınlarda ise beşinci sıradadır. Globocan 2018 verilerine göre kadın ve erkeklerde toplam 34,703 yeni akciğer kanseri vakası bildirilmiştir buda tüm kanser türlerinin %16,5'ini oluşturmaktadır[Şekil 2.5.] [28].

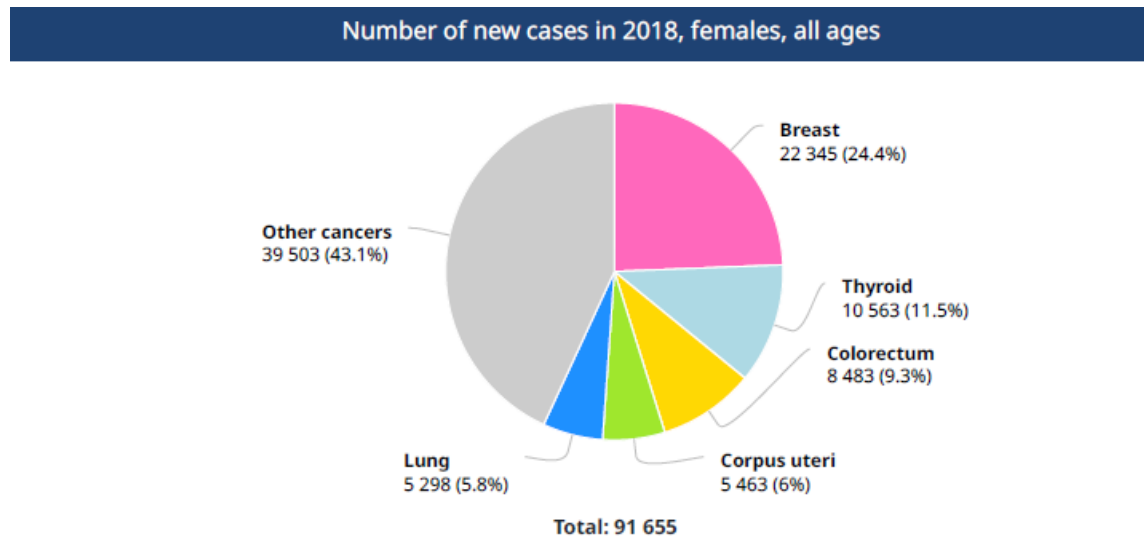
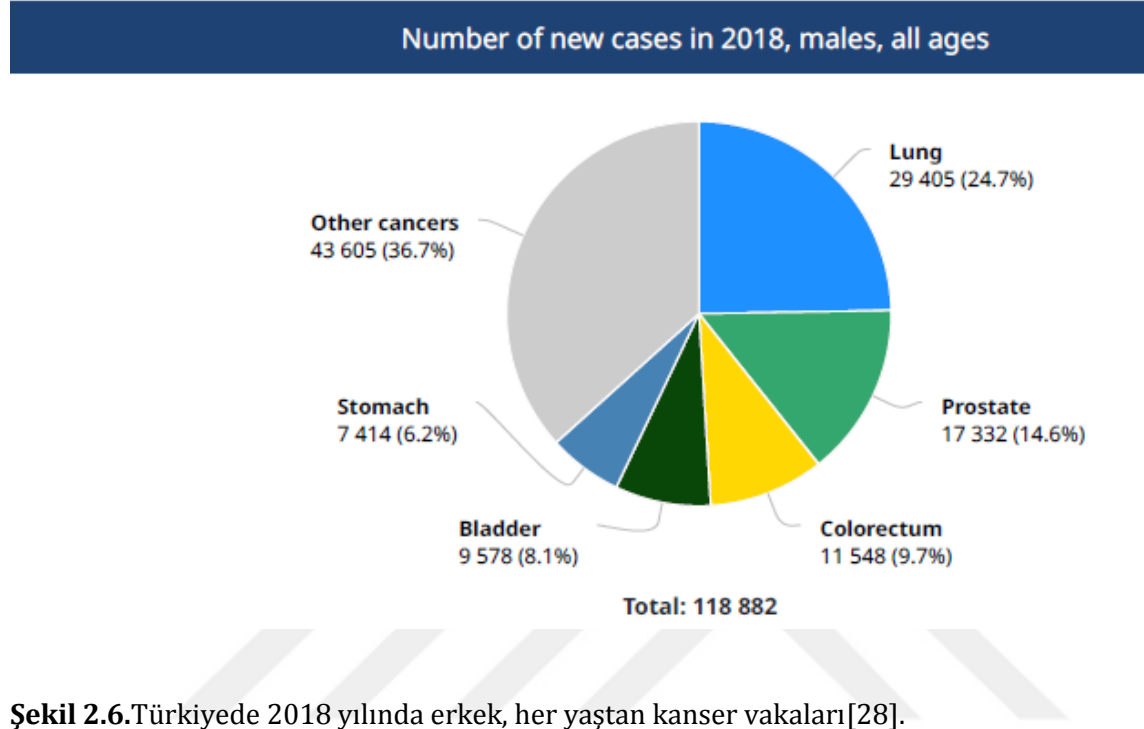
## Turkey

Source: Globocan 2018

### Number of new cases in 2018, both sexes, all ages

**Şekil 2.5.**Türkiyede 2018 yılında kadın ve erkek, her yaştan kanser vakaları[28].

Türkiye de erkeklerde bu sayı 29.405'tir buda Türkiyede ki erkeklerde görülen tüm kanser türlerinin %24,7'si yapmaktadır[Şekil 2.6.][28]. Kadınlara ise 5.298 yeni vaka tanımlanmıştır ve tüm kanser türlerinin %5.8'ini oluşturmaktadır[Şekil2.7.][28].



## 2.1.2. Akciğer Kanserinin Etiyolojisi

Akciğer kanseri dünyadaki en yaygın kanser haline gelmiştir; ileri bir aşamaya ulaşana kadar klinik olarak görünmez[29-31]. Sigara, akciğer kanseri etiyolojisinde sorumlu başlıca faktördür. Globocan 2018 verilerine göre, akciğer kanserinin % 80'i sigara kaynaklıdır. Dış hava kirliliğinin 108.000, gelişmekte olan ülkelerde yemek pişirme ve ısıtma için daha fazla kullanılan katı yakıtların 36.000, pasif şekilde sigara dumanının da 21.000 akciğer kanserli bireyin ölümüne neden olduğu tespit edilmiştir. Akciğer kanseri birçok sebebe bağlı olarak gelişen hastalıktır[32-36]. Bu faktörlerden bazıları şöyle sıralanabilir:

- A) Sigara
- B) Radyasyon
- C) Asbest
- D) Hava Kirliliği
- E) Genetik Faktörler
- F) Diğer Faktörler

### 2.1.2.1. Sigara

Sigara içmek, akciğer kanserinin ana unsurlarından biridir. Sigara dumanı, benzo [a] pyrene, NNK, 1,3-bütadien ve bir polonyum-polonyum-210 radyoaktif izotopunu içeren en az 73 bilinen kanserojen madde içerir. Gelişmiş dünyada, erkeklerde akciğer kanseri ölümlerinin % 90'ı ve kadınlarda ise % 70'i sigaraya atfedilmiştir. Sigara içmek, akciğer kanseri vakalarının yaklaşık % 85'ini oluşturur[37-40].

Esrar dumanı, tütün dumanındaki kanserojenlerin çoğunu içerir. Ancak, sigara içiminin esrarın akciğer kanseri riski üzerindeki etkisi açık değildir. 2013 yılında yapılan bir araştırma, hafif ve orta dereceli kullanım riskinde bir artış bulamamıştır. 2014 yılında yapılan bir derleme, sigara içmenin esrarın akciğer kanseri riskini iki katına çıkardığını saptamıştır [35-39].

Pasif sigara içiciliği; başka birinin içtiği sigara dumanının solunması, içmeyenlerde akciğer kanserinin bir nedenidir. Pasif bir sigara tiryakisi, sigara tiryakisi ile yaşayan veya çalışan biri olarak tanımlanabilir. ABD, Avrupa ve İngiltere'de yapılan çalışmalar, pasif içiciliğe maruz kalanlar arasında sürekli olarak belirgin şekilde artan bir risk olduğunu göstermiştir. Sigara içen biriyle yaşayanlar % 20-30 oranında risk alırken, pasif sigara içilen bir ortamda çalışanlarda risk % 16-19 arasında değişmektedir. Pasif sigara kullanımı ABD'de her yıl yaklaşık 3.400 akciğer kanseri ile ilişkili ölümlerle sonuçlanmaktadır[41-47].

### **2.1.2.2. Radyasyon**

Radon, sırayla yer kabuğunda bulunan uranyumun çürüme ürünü olan radyoaktif radyumun parçalanmasıyla üretilen renksiz ve kokusuz bir gazdır. Radyoaktif bozunma en sık görülen ikinci akciğer kanseri nedenidir ve her yıl yaklaşık 21.000 ölüme neden olmaktadır. Risk, radon konsantrasyonundaki her 100 Bq / m<sup>3</sup> artış için % 8-16 artar. Radon gazı seviyeleri bölgelere ve altındaki toprak ve kayaların bileşimine göre değişir. ABD'deki 15 evden yaklaşık birisinde, litre başına 4 picocuries (pCi / l) (148 Bq / m<sup>3</sup>) önerilen kılavuzun üstünde radon seviyeleri bulunmaktadır[40-43].

### **2.1.2.3. Asbest**

Asbest, akciğer kanseri gibi çeşitli akciğer hastalıklarına neden olabilir. Tütün kullanımı ve asbest, akciğer kanseri gelişiminde sinerjistik etkilere sahiptir. Asbest ile çalışan sigara içicilerinde, akciğer kanseri riski, genel popülasyona göre 45 kat artar. Asbest, aslında akciğer kanserinden farklı olan mezotelyoma adı verilen plevra kanserine de neden olabilir[5,44,45].

### **2.1.2.4. Hava Kirliliği**

Dış ortamdaki hava kirlleticiler, özellikle fosil yakıtların yanmasından salınan kimyasallar, akciğer kanseri riskini artırır. Trafik egzoz dumanlarında salıverilebilecek ince parçacıklar (PM<sub>2.5</sub>) ve sülfat aerosolleri bu riski artırır. Azot dioksitin milyarda on artışı, akciğer kanseri riskini % 14 artırır. Dış hava kirliliğinin akciğer kanserlerinin % 1-2'sine neden olduğu tahmin edilmektedir[4,46,47].

Geçici kanıtlar, yemek pişirmek ve ısıtmak için odun, kömür, gübre veya mahsul kalıntısı ile ilgili olarak iç mekan hava kirliliğinden kaynaklanan akciğer kanseri riskinin artmasını desteklemektedir. İç mekanda kömür dumanına maruz kalan kadınlar, kabaca iki katı risk taşır ve yanan biyokütle yan ürünlerinin birçoğu, bilinen veya şüpheli kanserojen maddelerdir. Bu riskin dünya çapında 2,4 milyar insanı etkilediği ve akciğer kanseri ölümlerinin % 1,5'ine neden olduğu düşünülmektedir[48,49].

### **2.1.2.5. Genetik Faktörler**

Akciğer kanserinin yaklaşık % 8'i kalıtsal faktörlerden kaynaklanır. Akciğer kanseri teşhisi konan kişilerin akrabalarında, muhtemelen genlerin bir araya gelmesi nedeniyle risk iki katına çıkmaktadır. Kromozom 5, 6 ve 15'teki polimorfizmlerin akciğer kanseri riskini etkilediği bilinmektedir. Nikotinik asetilkolin reseptörünü (nAChR) - CHRNA5, CHRNA3 ve CHRNB4'ü

şifreleyen genlerin tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), artmış bir akciğer kanseri riski ile ilişkili olmalarının yanı sıra RGS17-G-protein sinyalini düzenleyen bir genidir[50-52].

#### **2.1.2.6. Diğer Faktörler**

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), çok sayıda başka maddelerin, meslekler ve çevresel risklerin akciğer kanseri ile bağlantılı olduğunubelirtmektedir [53]. Bazı metaller (alüminyum üretimi, kadmiyum ve kadmiyum bileşikleri, krom (VI) bileşikleri, berilyum ve berilyum bileşikleri, demir ve çelik kurucu, nikel bileşikleri, arsenik ve inorganik arsenik bileşikleri ve yeraltı hematit madenciliği), bazı yanma ürünleri, kömür gazlaştırma, kömür katranı, kok üretimi, kurum ve dizel motor egzozu), iyonlaştırıcı radyasyon (X-ışını ve gama), bazı toksik gazlar (metil eter (teknik dereceli) ve bis- (klorometil) eter, kükürt hardalı, MOPP (vinkristin-prednizon-azot hardal-prokarbazin karışımı) ve boyadan çıkan dumanlar, kauçuk üretimi ve kristalimsi silika tozun kanserojen olduğu bildirilmektedir [53].

#### **2.2. Akciğer Kanseri Histolojik Sınıflandırması ve Evrelemesi**

Akciğer kanserleri histolojiktipine göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, hastalığın hem tedavisini hem de sonuçlarını belirlemek için önemlidir. Akciğer kanserleri epitelyal hücrelerden kaynaklanan malignitelerdir. Akciğer karsinomları, malign hücrelerin boyutuna ve görünümüne göre sınıflandırılır. Terapötik amaçlar doğrultusunda küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri olarak iki geniş gruba ayrılır [48,49].

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) sınıflandırması sadece rezeksiyon numunesinde değil, aynı zamanda küçük biyopsilerde ve sitolojik materyallerde de uygulanabilir. Bu çok önemlidir, çünkü akciğer kanserli hastaların yaklaşık üçte ikisinden sadece küçük biyopsi veya sitoloji örneği alınır [50,51].

Akciğer kanseri, histolojik görünümüyle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır. KHDAK, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom olarak ayrıca alt sınıflara ayrılmıştır. KHDAK bazen kötü bir şekilde farklılaşır ve sadece immünohistokimyasal lekeler ve moleküler testlerle ayırt edilebilir. Bu, test için yalnızca küçük bir miktar doku bulunduğunda sorunludur. Optimal tedavi seçeneği, tümörün tam bir fenotipik ve genotipik karakterizasyonuna dayanmaktadır[52].

WHO'nun 2015 yılında yaptığı ayrıntılı histopatolojik sınıflandırma Tablo 2.2.'de ayrıntılı olarak yer almaktadır[53].

**Tablo2.2.**Akciğer Tümörlerinin Sınıflandırılması[53].

---

**Histolojik Tip ve Alt Tipler**

---

**Epitelyal Tümörler**

**Adenokarsinom**

Lepidik adenokarsinom  
Asiner adenokarsinom  
Papiller adenokarsinom  
Mikropapiller adenokarsinom  
Katu adenokarsinom  
İnvaziv müsinöz adenokarsinom  
Kolloid adenokarsinom  
Fetal adenokarsinom  
Enterik adenokarsinom  
Minimal invaziv adenokarsinom  
Preinvaziv lezyonlar  
Atipik adenomatoz hiperplazi

**Skvamöz hücre karsinoması**

Keratinize skuamöz hücreli karsinom  
Keratinize olmayan skuamöz hücreli karsinom  
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom  
Preinvaziv lezyon  
Yerinde skuamöz hücreli karsinom

**Nöroendokrin tümörleri**

Küçük hücreli karsinom  
Büyük hücreli nöroendokrin karsinomu  
Karsinoid tümörler  
Preinvaziv lezyon

**Büyük hücreli karsinom**

Adenoskuamöz karsinom  
Sarkomatoid karsinomlar  
Pleomorfik karsinom  
Mil hücresi karsinomu  
Dev hücreli karsinom  
Karsinosarkom  
Akciğer blastomu

**Diğer ve Sınıflandırılmamış karsinomlar**

---

### **2.2.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri**

Küçük hücreli karsinom, özellikle rahim boynu, prostat, ve gastrointestinal sistem gibi diğer vücut bölgelerinde ortaya çıkabilmesine rağmen, akciğerde en sık ortaya çıkan kötü huylu kanser türüdür. Küçük hücreli olmayan karsinom ile karşılaştırıldığında, küçük hücreli karsinomun daha kısa zamanda çoğalması, daha yüksek büyüme oranı ve daha önce metastaz gelişimi görülmektedir[54,55].10 yıllık nispi sağkalım oranı% 3,5; kadınların 10 yıllık sağkalım oranı % 4,3, erkeklerin ise % 2,8'idir[56].

### **2.2.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri**

#### **2.2.2.1. Adenokarsinom**

Adenokarsinom, en sık görülen akciğer kanseri tipidir.Akciğer kanserlerinin yaklaşık% 40'ı, genellikle periferik akciğer dokusundan gelen adenokarsinomdur. Çoğu adenokarsinom vakası sigara ile ilişkili olmasına rağmen, adenokarsinom, yaşamları boyunca 100'den az sigara içen kişilerde ve eski sigara içenler arasında en yaygın görülen akciğer kanseri şeklidir. Hiç sigara içmeyenlerde adenokarsinomun bir alt tipi olan bronşiyoloalveoler karsinom, kadınlarda sigara içmeyenlerde daha yaygındır ve daha uzun süreli sağkalımı daha iyi olabilmektedir[57-60].

Adenokarsinom insidansı son on yılda istikrarlı bir şekilde artmıştır. Akciğer adenokarsinomu genellikle santral fibroz ve plevral büzülme ile periferik yerleşimli bir kitle oluşturur. Aynı zamanda, merkezi olarak yerleştirilmiş kütle, dağınık lobar konsolidasyonu, bilateral çok nodüler dağılım ve plevral kalınlaşma olmak üzere çeşitli görünümlere de sahip olabilir. Tanım olarak, akciğer adenokarsinomu, glandüler farklılaşma veya müsin üretimi ile malign bir epitelial neoplazmdir. Bu gibi morfolojik özellikler tanındığında, tümör küçük biyopsi örneklerinde bile adenokarsinom olarak tanımlanabilir[61-62].

#### **2.2.2.2.Skuamöz Hücre Karsinoması**

Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu,histolojik bir küçük hücreli dışı akciğer kanseri türüdür. Akciğer adenokarsinomundan sonra en sık görülen ikinci tip akciğer kanseridir ve bronşlarda ortaya çıkar. Tümör hücreleri, epidermal hücrelerde, skuamöz bir görünüm ile karakterize edilir. Akciğerin skuamöz hücreli karsinomu, diğer herhangi bir KHDAK formundan daha fazla, tütün kullanımıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Skuamöz hücreli akciğer kanseri, belirti ve semptomların çoğunu diğer akciğer kanseri formlarıyla paylaşır. Bunlar hemoptizi, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve kilo kaybı dahil kötüleşen öksürüğü içerir. Semptomlar lokal invazyon veya yemek borusunda disfajiye neden olan kompresyon, seste değişime neden olan laringeal sinirleri içeren kompresyon veya yüz ödemeine neden olan superior vena kava içeren

kompresyon gibi komşu torasik yapıların sıkışması sonucu ortaya çıkabilir. Uzak metastazlar ayrıca ağrıya neden olabilir ve diğer organlarla ilgili semptomlar gösterebilir [63].

### **2.2.2.3. Nöroendokrin Tümörleri**

Grup olarak Nöroendokrin Tümörler (NET) nispeten yaygın akciğer tümörleri olup, akciğer tümörlerinin yaklaşık % 20 ila% 25'ni oluşturur.Yaygın morfolojik olarak, immünohistokimyasal ve ultra yapısal özellikleri, onları diğer akciğer tümörlerinden ayırır. Bu özellikler organoid büyüme modelini, ince taneli veya "tuz ve karabiber" kromatin modelini ve birkaç damgasını belirten nöroendokrin marker ifadesini içerir. Yaygın nöroendokrin markerleri arasında kromogranin A, sinaptofizin ve CD56 bulunur [42,43,64]. WHO 2015'te bu grup tümörleri tipik karsinoid, atipik karsinoid, küçük hücre karsinoması diye sınıflandırmıştır[64].

### **2.2.2.4. Büyük Hücreli Karsinom**

Büyük hücreli karsinoma (BHK), soylara özgü farklılaşma göstermeyen ve adenokarsinoma, küçük hücreli karsinom veya nöroendokrin karsinomun morfolojik ve immünohistokimyasal kanıtı olmayan bir azınlık olan küçük hücreli dışı akciğer karsinom vakasını temsil eder. Büyük hücreli karsinom genellikle çevresel olarak yerleştirilmiş, hacimli ve görünüşte nekrotiktir. Tümör hücreleri, pleomorfik ve veziküler çekirdeklerle birlikte büyük ve poligonaldır. Tümör hücreleri, desensiz katı tabaka veya yuvalar oluşturur. Büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK), akciğer nöroendokrin tümör kategorisinde sınıflandırılır[65,66].Son kanıtlar, şu anda boş immünofenotipli büyük hücreli karsinom olarak sınıflandırılan tümörlerin, katı adenokarsinoma benzer moleküler karakteristiklere sahip olduğunu göstermektedir[67].

### **2.2.2.5. Diğer ve Sınıflandırılmamış Karsinomlar**

Yukarıda tarif edildiği gibi akciğer karsinomlarının yanı sıra, mezenkimal tümörler, lenfohistiyositik tümörler, melanom, germ hücreli tümörler ve diğerleri dahil olmak üzere akciğerden başka tümörler ortaya çıkabilir[68].

### 2.2.3. Akciğer Kanserinin Evrelenmesi

Evre sınıflandırması tümörün anatomik boyutunu tanımlamak için bir isimlendirme sağlar. Bu tümör özelliklerinin prognoz ve tedavi seçeneklerinde büyük etkisi vardır. Evre sınıflandırmasının temel yapısı TNM sistemidir: primer tümörün özellikleri için T, nodal tutulum için N ve uzak metastaz için M. Benzer davranış sergileyen spesifik T, N ve M kategorileri daha sonra gruplar halinde birleştirilir.

T, N ve M kategorileri ve basamak gruplarının tanımlarına resmi olarak karar veren organlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Amerikan Kanser Ortak Komisyonu (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'dir (UICC). Aşama sınıflandırmasının stabil, tutarlı bir şekilde kullanılan terminolojiyi temsil etmesi kritik olsa da, periyodik revizyonlara ihtiyaç vardır. Bu nedenle AJCC ve UICC periyodik revizyonlar yürütmektedir [69,70]. En son olarak 2017 yılında 8.TNM evrelemesi kullanılmaya başlanmıştır [Tablo 2.3.-Tablo 2,5] [71-74].

**Tablo 2.3.**Primer Tümör Evrelemesi[71].

Tx	Primer tümörün değerlendirilemediği durumlar	
T0	Primer tümör kanıtı olmadığı durular	
Tis	Karsinom in situ	
T1	Ana bronş tutulumu olmadan akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon bulgusu olmayan tümör	
	Tmi	Minimal invaziv adenokarsinom
	T1a	Tümörün en geniş çapı $\leq 1$ cm
	T1b	Tümörün en geniş çapı $> 1$ cm, $\leq 2$ cm
	T1c	Tümörün en geniş çapı $> 2$ cm, $\leq 3$ cm
T2	Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 5$ cm olan tümör	
	T2a	Tümörün en geniş çapı $> 3$ cm, $\leq 4$ cm
	T2b	Tümörün en geniş çapı $> 4$ cm, $\leq 5$ cm
T3	Primer tümörle aynı lobda metastatik nodül veya nodüller	
T4	Tümörün en geniş çapı $> 7$ cm	

**Tablo 2.4.**Bölgesel Lenf Bezi Evrelemesi [72].

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyorsa
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok ise
N1	Peribronşiyal veya lenf bezlerine veya intrapulmoner lenf bezlerine metastaz ise
N2	Mediastinal veya subkarinal lenf bezlerine metastaz ise
N3	Kontralateral mediastinal,hiler.ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklaviküler lenf bezlerine metastaz ise

**Tablo 2.5.** Uzak Metastaz Evrelemesi [73,74].

<b>M0</b>		Uzak metastaz yok ise
<b>M1</b>		Uzak metastaz var ise
	<b>M1a</b>	Karşı akciğerde metastatik nodüller,plevral veya prekardiyal metastatik nodüller
	<b>M1b</b>	Tek bir ekstratorasik organda tek metastaz ise
	<b>M1c</b>	Bir veya birden çok organda multipl ekstratorasik metastaz

### 2.2.3.1. Evre Gruplamaları

Yeni evrelemede T1 kategorisinin T1a, T1b ve T1c'ye 1 cm arayla bölünmesi ile (N0M0) birlikte evre IA1, IA2 ve IA3 olarak yeni evre grupları oluşturulmuştur. Ayrıca T3-T4N3M0 hastalığın prognozunun evre IVA hastalara benzer olması nedeniyle bu gruptaki hastalar yeni

evrelemede evre IIIC olarak yeni bir gruba dahil edilmiştir. Bu gruptaki hastalara uygulanan farklı tedavi yaklaşımları nedeniyle bu ayırma ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir .

M1a ve M1b hastaların prognozlarının benzer olması nedeniyle ikisi de evre IVA grubuna dahil edilmiştir. M1a hastalara göre oligometastatik hastalıkta uygulanabilecek daha agresif tedaviler ayrıcalık oluşturduğu için M1a ve M1b olarak ayırım yapılmış, ancak prognoz benzerliği nedeniyle de aynı evrede yer almışlardır[Tablo 2.6.] [73-75]

**Tablo 2.6.**Evre Gruplamaları[73-75].

Evre	T	N	M	
Gizli karsinom	Tx	N0	M0	
Evre 0	Tis	N0	M0	
Evre I	IA1	T1mi	M0	
		T1a	M0	
	IA2	T1b	N0	M0
	IA3	T1c	N0	M0
	IB	T2a	N0	M0
EvreII	IIA	T2b	N0	M0
	IIB	T1a	N1	M0
		T1c	N1	M0
		T2a	N1	M0
		T2b	N1	M0
T3	N0	M0		
EvreIII	IIIA	T1a	N2	M0
		T1b	N2	M0
		T1c	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2a	N2	M0
		T2b	N2	M0
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
	IIIB	T4	N1	M0
		T1a	N3	M0
		T1b	N3	M0
		T1c	N3	M0
		T2a	N3	M0
		T2b	N3	M0
		T3	N2	M0
T4	N2	M0		
IIIC	T3	N3	M0	
	T4	N3	M0	
EvreIV	IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a veya M1
	IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

## 2.2.4. Akciğer Kanserinde Klinik ve Prognostik Faktörler

### 2.2.4.1. Klinik Faktörler

Akciğer kanseri genellikle erken evrede asemptomatik seyretmektedir. Semptomların geç ortaya çıkması tanısında geç konulmasına neden olmaktadır. Akciğer kanserinde semptomlardan tanıya geç ulaşılması; akciğer ve bronşlarda ağrı duyusunun olmaması, öksürük gibi spesifik olmayan semptomlar bulunması ve aynı semptomları veren hastalıkların kanserle birlikteliğinin sık gözlenmesinden kaynaklanabilmektedir. Akciğer kanseri tanı döneminde invazyon, metastaz ve sistemik etkileri nedeniyle semptomatiktir [Tablo 2.7.][76-79].

Hastalarda öksürük, nefes darlığı, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı gibi genel spesifik olmayan yakınmalar gözlenebilir. Tümörün kitlesinin bası etkisi, lokal veya bölgesel invazyon, diğer organ metastazlara bağlı değişik semptomlara yol açabilir. Ayrıca akciğer tümörlerinde sentezlenebilen hormonal mediyatörler aracılığıyla paraneoplastik sendromlar ortaya çıkabilmektedir [80,81].

**Tablo 2.7.** Akciğer kanserinde semptom ve bulguların görülme sıklığı ile nedenleri [76-79].

Semptom ve bulgular	Sıklık (%)	Neden
<b>Öksürük</b>	75	Hava yolu obstrüksiyonu, enfeksiyon, akciğer kompresyonu
<b>Kilo kaybı</b>	68	İlerlemiş kanser, karaciğer metastazı
<b>Dispne</b>	58-60	Büyük hava yolu obstrüksiyonu, plevral efüzyon, diyafragma paralizisi
<b>Göğüs ağrısı</b>	45-50	Toraks duvarı invazyonu, brakial pleksus tutulumu
<b>Hemoptizi</b>	29-35	Hava yolunun tümör ile invazyonu
<b>Kemik ağrısı</b>	25	Kemik metastazı
<b>Çomak parmak</b>	20	Tırnak kökü ve uzun kemiklerde, periost reaksiyonu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, yeni kemik oluşumu
<b>Ses kısıklığı</b>	5-18	Rekürren larengeal sinir tutuluşu
<b>Vena Kava Süperior sendromu</b>	4	Vena Kava Süperior' a bası veya invazyon
<b>Disfaji</b>	2	Özefagus basısı

#### 2.2.4.2. Prognostik Faktörler

ABD'de akciğer kanserli hastaların % 16,8'i tanıdan sonra en az beş yıl hayatta kalmıştır. İngiltere ve Galler'de, 2010 ve 2011 arasında, akciğer kanseri için toplam beş yıllık sağkalım % 9,5 olarak tahmin edilmiştir[82-84].

Gelişmekte olan ülkelerde, sonuçlar genellikle daha kötüdür. KHDAK vakalarının % 30-40'ı evre IV ve küçük hücreli akciğeri kanseri'nin % 60'ı evre IV'tür [85,86].

KHDAK'deki prognostik faktörler arasında pulmoner semptomlar, büyük tümör boyutu (> 3 cm), skuamöz olmayan hücre tipi, yayılma derecesi ve çoklu lenf düğümlerine metastazlar ve vasküler invazyon bulunur. % 10'dan fazla kilo kaybı olanlarda sonuçlar daha kötüdür. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik faktörler arasında performans durumu, biyolojik cinsiyet, hastalığın evresi ve tanı anında merkezi sinir sistemi veya karaciğer tutulumu sayılabilir[87,88].

KHDAK için en iyi prognoz, evre IA hastalığının tam cerrahi rezeksiyonu ile % 70'e kadar beş yıllık sağkalım ile elde edilir. Geniş evreli KHAK'si olan kişilerin ortalama beş yıllık sağkalım oranı % 1'den azdır. Sınırlı evre hastalık için ortalama sağkalım süresi 20 aydır, beş yıllık sağkalım oranı% 20'dir[Tablo 2.8] [89,90].

Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından sağlanan verilere göre, ABD'de akciğer kanseri tanısında medyan yaş 70 ve ölüm ortalama yaşı 72'dir[91,92].

**Tablo 2.8.** Akciğer kanserinde klinik evreye göre sonuçlar[93].

Klinik evre	Beş yıllık sağkalım (%)	
	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	Küçük hücreli akciğer kanseri
IA	50	38
IB	47	21
IIA	36	38
IIB	26	18
IIIA	19	13
IIIB	7	9
IV	2	1

### 2.2.5. Akciğer Kanserinde Patogenez

Akciğer kanseri onkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin etkisizleştirilmesi ile başlatılır. Kanserojen, bu genlerde kanser gelişimine neden olan mutasyonlara neden olur[94,95].K-ras proto-onkogenindeki mutasyonlar, kabaca % 10-30'luk akciğer adenokarsinomlarına neden olur. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin yaklaşık % 4'ü EML4-ALK tirozin kinaz füzyon genini içerir[96-98].DNA metilasyonunun değiştirilmesi, histon kuyruğu modifikasyonu veya mikroRNA düzenlemesi gibi epigenetik değişiklikler, tümör baskılayıcı genlerin etkisizleşmesine neden olabilir [99].

Kanser hücreleri, bağışıklık sisteminin tümöre karşı aktivitesini inhibe eden enflamatuar koşullara dayanmalarını ve onları şiddetlendirmelerini sağlayan oksidatif strese karşı direnç geliştirir [100,101].

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hücre proliferasyonunu, apoptozu, anjiyojenezi ve tümör istilasını düzenler. EGFR'nin mutasyonları ve amplifikasyonu, küçük hücreli dışı akciğer karsinomunda yaygındır ve EGFR inhibitörleri ile tedavi için temel sağlar. Genellikle mutasyona uğramış diğer genler arasında c-MET, NKX2-1, LKB1, PIK3CA ve BRAF yer alır[102].

Mekanizma, kök hücrelerin anormal aktivasyonunu içerebilir. Proksimal hava yollarında, keratin 5 ekspres eden kök hücrelerin etkilenmesi daha olasıdır ve tipik olarak skuamöz hücreli akciğer karsinomasına yol açar. Orta solunum yollarında, kök hücre kökleri, kulüp hücrelerini salgılayan proteini ifade eden kulüp hücrelerini ve nöroepitelyal hücreleri içerir. Küçük hücreli akciğer kanseri, bu hücre dizilerinden veya nöroendokrin hücrelerden kaynaklanabilir ve CD44'ü ekspres edebilir[103,104].

Akciğer kanseri metastazı, epitelyalden mezenkimal hücre tipine geçişi gerektirir. Bu, Akt / GSK3Beta, MEK-ERK, Fas ve Par6 gibi sinyal yollarının aktivasyonu ile gerçekleşebilir[105].

### 2.3. A-Kinaz Bağlayıcı Proteinler

Protein kinazlar proteinlerin fosforilasyonunda önemli rol oynarlar. Protein kinaz ailesinden biri olan protein kinaz A (PKA) siklik AMP (cAMP) bağımlıdır ve cAMP düzeyinin artışı ile aktif hale gelir. Aktifleşen PKA proteinlerin serin/threonin residülerine fosfor transferini sağlayarak proteinlerin aktivitelerini değiştirir. Bir PKA holoenzimi, her biri bir katalitik (C) alt birime bağlanan ve böylece C alt birimlerini aktif olmayan bir durumda tutan iki düzenleyici (R) alt birimden oluşur. R alt birimleri dört farklı türden birinin dimeridir, RI $\alpha$ , RI $\beta$ , RII $\alpha$  veya RII $\beta$ ; C alt birimleri C $\alpha$ , C $\beta$ , C $\gamma$  veya PrKX'tir. Çeşitli hücre dışı sinyaller (örneğin hormonlar), oldukça

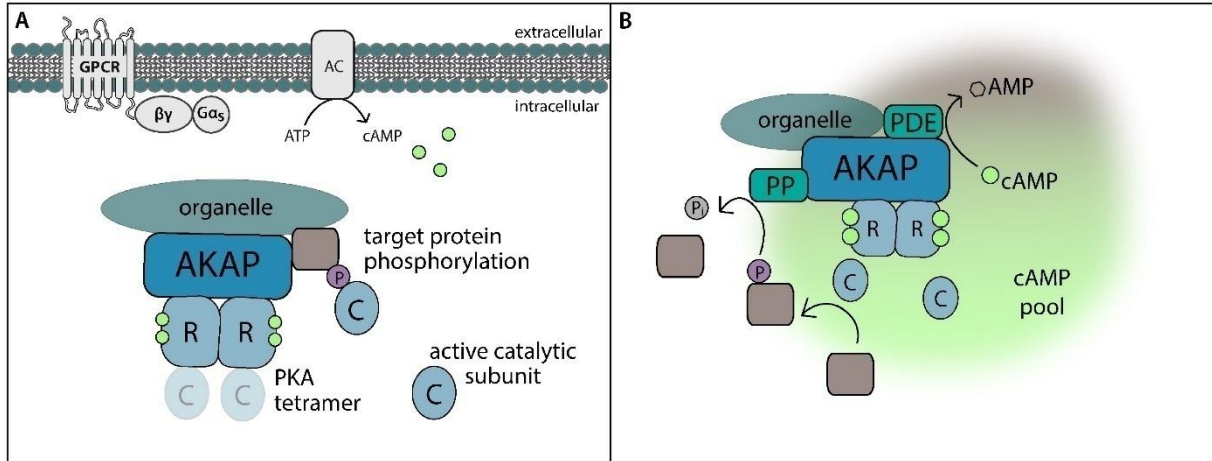
korunmuş ve neredeyse her yerde bulunan kaskadı harekete geçirir: bunlar G protein-bağlantılı reseptörlerini (GPCR'ler) uyararak, uyarıcı G protein GS'yi aktive eder. Aktif GS, ikinci haberci cAMP'ın sentezlenmesi için adenilil siklazları uyarır. cAMP, PKA'nın R alt birimlerine bağlanır ve C alt birimlerinin serbest bırakılmasına ve böylece aktivasyonuna neden olur. Serbest C alt birimleri yakındaki protein substratlarını fosforile eder (Şekil 2.8) [106-109]. Fosforilasyon, su kanalı aquaporin 2 [110] gibi substratları aktive edebilir veya küçük GTPase RhoA [111] gibi proteinleri etkisiz hale getirebilir. cAMP sinyalini sonlandırmanın yolu cAMP yıkımıdır. Fosfodiesterazlar (PDE'ler) cAMP'yi 5'AMP'ye hidroliz eder. PKA ile fosforile edilmiş substratlar, protein fosfatazlar ile defosforile edilir ve bazal durumlarına geri döner (Şekil 2.8) [112-114].

Protein kinazlar hücre içerisinde bazı proteinlere bağlı olarak bulunurlar. PKA'yı bağlayan proteinler A-kinaz bağlayıcı proteinler (AKAP) olarak tanımlanır ve PKA'nın, AKAPtarafından hücre bölümlere bağlanması, PKA sinyalinin özgüllüğünü arttırmakta ve hücre dışı sinyallerin her birine spesifik hücre tepkileri kolaylaştırmaktadır.

A-kinaz bağlayıcı proteinler veya A-kinaz bağ proteinleri, genel olarak protein kinaz A'nın düzenleyici alt birimine bağlanma ve holoenzimi A'nın hücre içindeki belli konumlarla kalmasını sağlayan genel işlevine sahip yapısal olarak çeşitli proteinlerden oluşan bir gruptur [115]. En az 20 AKAP klonlanmıştır [116].

A-kinaz bağlayıcı proteinler, yaklaşık 50 iskele proteininden oluşan bir ailedir. Evrim sürecinde korunmuş işlevi protein kinaz A'nın hücre içi konumlandırılmasıdır. PKA holoenzimi, bir düzenleyici dimerden (RI $\alpha$ , RI $\beta$ , RII $\alpha$  veya RII $\beta$ ) ve her biri bir R alt birimine bağlı iki katalitik alt birimden oluşur. AKAP doğrudan R alt birimleri ile etkileşime girer ve kinazı, veziküller, sarkoplazmik retikulum veya hücre iskeleti gibi tanımlanmış hücre bölümlere bağlar. Bu bölümlendirme, PKA sinyallemede sıkı bir spatiotemporal kontrol sağlar ve PKA'nın, cAMP yükselmesine neden olan ve dolayısıyla bu her yerde bulunan kinazın aktivasyonuna yol açan birçok uyarının her birine spesifik bir hücre tepkiye neden olmasını sağlar. AKAP doğrudan diğer sinyal proteinleri ile etkileşime girerek sinyal sistemleri arasında çapraz etkileşimi sağlar, bunlar: fosfatazlar, fosforilasyon yapan PKA-fosforile substratlar, adenilil siklazlar, sentez ve hidroliz ilişkili cAMP ve fosfodiesterazlardır. Birkaç AKAP, cAMP dışındaki sinyallerle (Ca<sup>2+</sup>) aktive edilen protein kinaz C (PKC) gibi başka kinazları da bağlar. AKAP ve etkileşimleri, böbrek ana hücrelerinde vazopressin aracılı suyun yeniden emilimi ve kardiyak miyosit kontraktilesi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde kilit rol oynar (114-116).

AKAP genellikle her bir sabitleyici proteinin moleküler kütlelerine göre isimlendirilir ve iki fonksiyonel bölgeden oluşur. Birinci bölge düzenleyici ile kompleks oluşturan amfipatik helikal kısım; ikinci ise hücre içi yapılara bağlanmayı sağlayan bölgedir.



**Şekil 2.8.** Bölümlendirilmiş cAMP sinyalizasyon modeli [114]

**A.** A-kinaz bağlayıcı proteinler (AKAP) uzaysal ve geçici olarak PKA'yı koordine eder. G protein-bağlı reseptörlere (GPCR'ler) ligand bağlanması, ATP'yi ikinci haberci siklik AMP'ye (cAMP) dönüştürmek için adenilil siklaz (AC) aktivitesini indükler. PKA holoenzimi, bir düzenleyici alt birim dimerinden (RI $\alpha$ , RI $\beta$ , RII $\beta$  veya RII $\beta$ ) ve iki katalitik (C) alt birimden oluşur. cAMP'nin R alt ünitelerine bağlanması üzerine, katalitik alt üniteler yakındaki substratları fosforile etmek için serbest bırakılır. **B.** AKAP tarafından organize edilen bir sinyal gönderme merkezinde cAMP sinyallerinin sonlandırılması. Fosfodiesterazlar (PDE'ler), cAMP'yi 5'AMP'a indirgerler.

Hücre içi sinyal yollarında oluşabilen bozukluklar hücrelerin kontrolsüz çoğalmalarına ve apoptoza dirençli olmalarına neden olabilmektedir. Sinyal ileti yollarındaki bozuklukları hedefleyen tedaviler yoğun olarak araştırılmakta ve klinik kullanıma girmektedir. cAMP sinyal ileti yollarının önemli olanlarından. cAMP yolu hücre içi etkilerini protein kinazlar aracılığıyla gerçekleştirir. A kinaz sabitleyici protein ailesi protein kinazların hücre içi lokalizasyon ve fonksiyonlarını düzenler. AKAP ailesinin ekspresyonunun kanser gelişimiyle ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir[114].

### 2.3.1.Gravin (AKAP 12/AKAP 250)

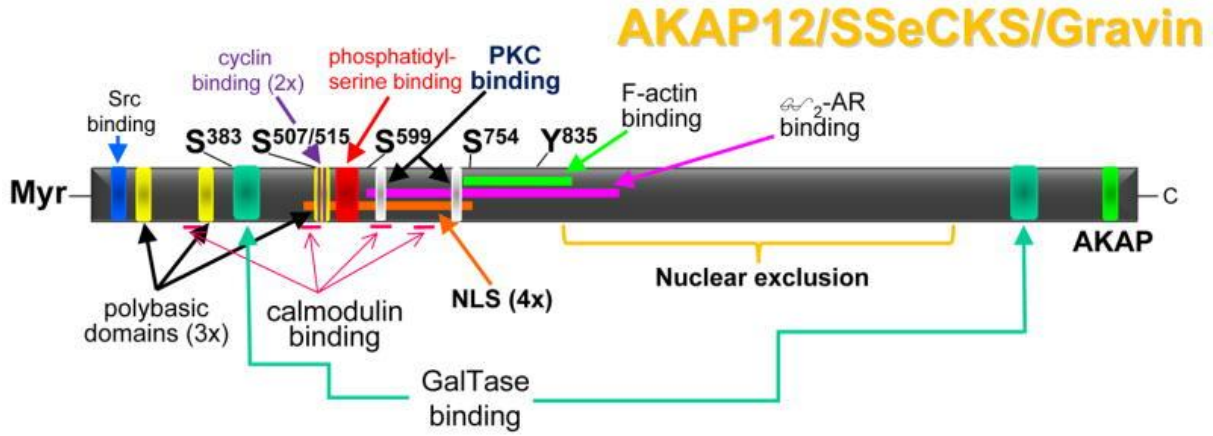
AKAP12, işlevi protein kinaz C, protein kinaz A ve siklinleri plazma zarına tutturmak olan iskelet proteinleri ailesinin aittir [114-117]. Aynı zamanda tümör baskılayıcı olarak görev yapan AKAP protein kinaz ailesinin bir üyesidir.

İlk başta küçük bir otoantijen olarak myastenia gravisli hastaların serumlarından izole edildiği için gravin olarak adlandırılmıştı. Daha sonra protein kinaz C substratı olan ve kemirgenlerde tümör süpresör gen olarak tespit edilen src supressed C kinaz substrat (SSeCKS) ile ortolog olduğu gösterilmiştir. Gravinin ayrıca PKA'nın RII izoformlarını da bağladığının gösterilmesi A kinaz bağlayıcı protein-12 olarak da yeniden adlandırılmasını sağlamıştır. Protein, protoplast membranının çekirdeğinde, hücre sınırlarında ve sitoplazmada bulunur [114-120].

AKAP 12'nin PKC, PKA, kalmodulin, F-aktin, siklinler, Src ve fosfolipitler gibi anahtar sinyal araçları bağlayarak spatiotemporal bir şekilde bağlayarak mitojenik sinyalleme ve sitoskeletal remodellemeyi kontrol eden bir iskele proteini işlevi görmektedir. AKAP12 ayrıca sinyal iletim yollarını koordine etmek için gereken diğer tipik iskele fonksiyonlarını da yerine getirir [120-122]. Örneğin, AKAP12, aktin hücre iskeleti ve plazma zarı gibi birçok hücre bölme bölme çapraz bağlar, böylece hücre yüzeyinden sitoplazmik ve hatta perinükleer komplekslere sinyal transferini kolaylaştırır. Buna bir F-aktin bağlama alanı ve N-terminal myristilasyonu ve fosfolipid bağlama alanları aracılık eder[117,122]. AKAP12, mitojenik stimülasyondan sonra (plazma zarından perinükleusa) sonra yeni hücre bölme bölme yer değiştirir, böylece bağlı proteinleri etki bölgelerine veya hareketsiz bölgelere taşıyarak sinyalleme etkiler. AKAP12, belirli hücre bölme bölme iskele aktivitesini arttırdığı düşünülen AKAP5 gibi diğer iskeleproteinleri ile birlikte bir homomultimer veya heteromultimer olarak multimerize olur [14, 15]. Son olarak, AKAP 12 hücre fosforilasyon seviyesindeki değişiklikleri izleyerek hücre döngüsü ilerlemesi sırasında farklı iskele aktivitesi sergiler. Spesifik olarak, PKC veya siklinler için iskele bölgelerinde veya yakınında AKAP12'nin mitojen ile indüklenen serin fosforilasyonu, azalan bağlanma aktivitesi ile ilişkilidir, artan PKC kinaz aktivitesi ve PKC ile indüklenen sitoskeletal remodeling ve artan siklin D'nin translokasyonu ile sonuçlanır. EGF tarafından indüklenen AKAP12'nin FAK-bağımlı tirozin fosforilasyonu, sitoskeletal yeniden şekillenme ve artan hücre hareketliliği ile korele olarak F-aktin'e bağlanmasını antagonize eder [117].

AKAP 12 iskele alanları Şekil 2.9 da gösterilmiştir. AKAP12 üzerindeki bağlanma bölgeleri Src, siklinler (2 yer), kalmodulin (4 yer), GalTase (2 yer), fosfatidilserin, PKC (2 yer), F-aktin,  $\beta$ 2-adrenerjik reseptör ( $\beta$ 2-AR) ve RII-PKA (AKAP). Ek olarak, AKAP12, fosfoinositollere bağlanmayı kolaylaştıran üç polibazik alanı, dört SV40 tipi nükleer lokalizasyon sinyalini (NLS)

ve nükleer dışlamayı kolaylaştıran bir alanı kodlar. AKAP12 izoformu, translasyon sonrası N-terminalinde miristoillenir (Myr).



Şekil 2.9. AKAP12 iskele alanları [117]

AKAP 12'nin kromozomal yerleşimi 6q24-25.2 bölgesidir. Sırasıyla 305, 287 ve 250 kiloDalton ağırlığında AKAP12 / A, AKAP12 / B ve AKAP12 / C olarak bilinen üç AKAP12 izoformu tespit edilmiştir. AKAP12'nin özel fonksiyonları arasında kanser malignitesinin baskılanması, özellikle metastatik ilerlemenin yönleri, kan-beyin ve kan-retina bariyer oluşumunun düzenlenmesi ve  $\beta_2$ -adrenerjik ağrı reseptörlerinin yeniden dengelenmesi yer alır. Bazı kanser çalışmalarında gravin gen ekspresyon düzeyinin azaldığı, gen ekspresyon düzeyinin tümör hücrelerinde azalması ile metastaz yapma yeteneğinin arttığı gösterilmiştir. Son veriler, AKAP12'nin sitokinez tamamlamadaki doğrudan rolünü tanımlamakta ve ayrıca hücre yaşlanmasının negatif bir düzenleyicisi olarak işlev görmektedir [118].

### **3. MATERYAL ve YÖNTEM**

#### **3.1. Kullanılan Cihazlar**

- Derin Dondurucu (Uğur)
- Buzdolabı (Arçelik)
- Santrifüj (Eppendorf)
- Thermal Cyclers (Techne)
- Vorteks (VELP)
- Hassas Terazî (Mettler Toledo)
- Gerçek Zamanlı PCR Cihazı (Light Cyclers 480 II)

#### **3.2. Kullanılan Kitler**

- Red blood cell lysis buffer (ROCHE kat no; 11814389001)
- High pure RNA isolation kit (ROCHE kat no; 11828665001)
- Transcriptor first strand c-DNA synthesis kit (ROCHE kat no; 05081955001)
- Light Cyclers 480 Probes Master (ROCHE 04707495001)

#### **3.3. Kullanılan Ayırıcılar**

- Eritrosit Lizis Tamponu
- PBS
- Lizis Bağlama Tamponu
- DNase İnkübasyon Tamponu
- Yıkama Tamponu I
- Yıkama Tamponu II
- Elüsyon Tamponu
- Random Primer
- PCR için uygun saflıkta su
- Transcriptor Reverse Trascriptase Reaction Buffer

### 3.4. Çalışma Grupları ve Örnek Alımı

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Polikliniğine ve Adana Acıbadem Hastanesi Onkoloji Polikliniği'ne müracaat eden ve akciğer kanseri tanısı konulan 42-77 yaş arası, 60 hasta ile daha önce akciğer kanseri tanısı konmamış, aile öyküsünde akciğer kanserli hasta bulunmayan, sigara ve alkol alışkanlığı olmayan 18-92 yaş arası 51 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hem hasta hem de kontrol grubundaki bireyler çalışmaya alınmadan önce çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve tüm olgulardan çalışma ile ilgili "rıza formu" alınmıştır. Çalışma, Mersin Üniversitesi Etik Kurulunun 22.04.2011 tarih ve 2011/97 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hasta grubu için ailesinde akciğer kanseri öyküsünün olup olmadığı, tanısı, evresi ve hastalığın etiyojisi ile ilgili bilgiler kaydedilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden EDTA lı tüplere alınan kanlardan ertesi güne bırakılmadan o gün içerisinde lökosit hücresi ayırma işlemi yapılmıştır. Bu işlem sonunda örnekler RNA izolasyonu yapılana kadar -20 °C de saklanmıştır.

### 3.5. Tam Kandan Lökosit Hücresi Ayırma Prosedürü

RNA izolasyonuna başlamadan önceki aşama lökosit hücrelerinin eritrosit parçalama tamponu (Red Blood Cell Lysis Buffer) ile ayrılmasıdır. Hasta ve kontrollerden alınan kan örneklerinin lökosit değerleri Beckman Coulter Gen S System II cihazı ile kantitatif olarak belirlenmiş, kullanılacak hücre sayısı 3000000/WBCX1000 formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

#### Yöntem ;

- Kanlar vida kapaklı ependorf tüp içerisine konulup, 900 µl kadar eritrosit parçalama tamponu eklenmiş ve 10 dk. karıştırıcıda bırakılmıştır.
- 13000 xg devirde 30 saniye santrifüj yapılmış; süpernatant dikkatli bir şekilde atılmıştır. Eğer tüpün dibinde beyaz pellet oluşmamış ise tekrar bir önceki miktar kadar eritrosit parçalama tamponu eklenir.
- 2 dk. el de ters düz işlemi uygulandıktan sonra santrifüj aşaması uygulanmış ve süpernatant atılmıştır.
- Daha sonra 200 µL PBS eklenmiş ve karıştırılmıştır.
- 13000 xg devirde 30 sn santrifüj yapılmış, süpernatant dikkatli bir şekilde atılmıştır.
- Pellet üzerine 400 µL Lysis Binding Buffer konulup tüpü birkaç defa alt üst ettikten sonra hücreler RNA izolasyonu yapılana kadar -20°C de saklanmıştır.

### 3.6.Kandan Total RNA İzolasyon Prosedürü

RNA izolasyon kiti (High Pure RNA isolation kit) (ROCHE) kullanılarak yapılmıştır.

- Örnek sayısı kadar filtreli toplama tüpleri hazırlanmış ve numaralandırılmıştır. Hazırlanan karışım filtreli tüp içerisine konulmuş ve tüplerin kapakları kapatılmıştır.
- 15 sn 8000 xg de santrifüj yapılmıştır.
- Toplama tüpleri atılıp, filtreli tüpler tekrar toplama tüplerine aktarılmış ve her bir örneğe 90 µL DNazinkübasyon tamponu ve 10 µl DNaz I eklenmiştir. 15 dk +15-+25 °C'de inkübasyona bırakılmıştır.
- Filtreli tüplerin içerisine 0,5 mL yıkama tamponu I konulmuş 15 sn 8000 xg de santrifüj edilmiştir.
- Toplama tüpleri boşaltılmış;filtreli tüpler tekrar toplama tüplerine aktarılmıştır.
- Filtreli tüplerin içerisine 0,5 mL yıkama tamponu II konulmuş 15 sn 8000 xg de çevrilmiştir.Toplama tüpleri boşaltılmıştır.Filtreli tüpler tekrar toplama tüplerine aktarılmıştır.
- Filtreli tüplerin içerisine 0,2 mL yıkama tamponu II konulmuştur 2 dk maksimum devirde (13000 xg) çevrilmiştir.Toplama tüpleri çöpe atılmıştır.
- Filtreli tüpler 1,5 mL lik ependorf tüplere aktarılmıştır.
- Her örneğe 50-100µL elüsyon tamponu eklenip 1 dk 8000 xg de santrifüj edilmiş ve filtreli tüpler atılmıştır.
- Elde edilen RNA'lardan cDNA sentezi yapılabildiği kadar -80 °C de saklanmıştır.

### 3.7. cDNA Sentez Aşaması

- Elde edilen RNA'ları komplementer DNA'ya çevirmek için Transcriptor First Stand cDNA kiti (Roche) kullanılmıştır.

#### **Bu Aşama;**

- cDNA sentezi 2 basamakta tamamlanmıştır.

1.Basamakta her örnek için ayrı ayrı 0,2 mL'lik PCR tüpleri kullanılmıştır. Hazırladığımız 1 .mixin içeriğinde 2 µL random primer, 1 µL PCR için uygun saflıkta su ve 10 µL RNA örneği bulunur.Bu hazırlanan karışım 65 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

2. Basamakta hazırladığımız miksin içeriğinde 4 µL transkriptör revers transkriptaz reaksiyon tamponu, 0,5 µL korucuyu RNaz inhibitör, 2 µL deoksinekleotit karışım, 0,5 µL transkriptör revers transkriptaz enzimi bulunmaktadır.

2. basamakta hazırladığımız miks inkübasyondan çıkan 1.miksin üzerine aktarılmıştır.

Daha sonra miksin son hali thermal cycler da işleme alınmıştır.

**Bu Aşama;**

- 25 °C'de 10 dakika
- 50 °C'de 60 dakika
- 85 °C'de 5 dakika
- Bu işlemlerden sonra cDNA sentezi tamamlanmış vecDNA örnekleri -20 °C'de muhafaza edilmiştir.

**3.8.Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)**

Sentezlenen cDNA örnekleri kullanılarak gravin ve beta aktin housekeeping gen ekspresyonları Light Cycler 480 Probes Master (Roche) kiti ile gerçekleştirilmiştir.Çalışmada kullanılan primer setleri Tablo 3.1 de gösterilmiştir.

**Tablo 3.1.** Gravin Geni Primer Dizileri

Primer	Uzunluk	Pozisyon	Tm	%GC	Primer dizileri
Forward	20	289 - 308	60	50	aac ggt caa gga gcc cta aa
Reverse	23	341 - 363	59	48	ttc aga gtc tct ctg tcc aac ct

Her bir örnek için 3,8 µL PCR için uygun saflıkta su, 0,4 µL forward primer, 0,4 µL reverse primer, 0,4 µL UPL probe, 10 µL probe master, 5 µL cDNA dan oluşan karışım hazırlanıp Tablo 3.2. de verilen PCR koşullarında analiz yapılmıştır.

**Tablo 3.2.**PCR Aşamaları

PCR aşamaları		Hedef ısı (°C)	Bekleme süresi (sn)	Isı geçiş oranı (°C/sn)
<b>Denatürasyon (1 Döngü)</b>		95	600	4,4
<b>Amplifikasyon (45 Döngü)</b>	<b>Denatürasyon</b>	95	10	4,4
	<b>Yapışma</b>	60	30	2,2
	<b>Uzama</b>	72	1	4,4
<b>Soğuma (1 Döngü)</b>		40	30	2,2

### 3.9. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi STATISTICA 13.3 programı ile yapılmıştır. Sınıflandırılmış değişkenler için tanımlayıcı istatistiklerden sayı ve yüzde değerleri, sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, standart sapma, medyan, 25. ve 75. yüzdelerle değerleri ile minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. İki kategorili cinsiyet, hasta/kontrol grubu sigara kullanım durumu, uzak metastaz gruplarında ekspresyon değerlerine ait medyan değerleri parametrik olmayan yöntemlerden Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. İki'den fazla kategorisi olan histoloji alt grupları, tümör evresi ve lenf nodu gruplarında ekspresyon değerlerine ait medyan değerleri parametrik olmayan yöntemlerden Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplara göre ekspresyon düzeylerini göstermek amacıyla Box-Plot grafikleri çizilmiştir. Tüm karşılaştırmalar için istatistik önem seviyesi ( $p$ )  $\leq 0,05$  olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Genel Dağılımlar

Çalışmaya,51 akciğer kanseri olmayan kontrol grubu ve 60 akciğer kanseri tanısı almış olan hasta grubu ile toplamda 111 bireydahil edilmiştir. Kontrol grubu yüzde %45,9, hasta grubu ise yüzde %54,1 olarak hesaplanmıştır.Bunların; 78'i erkek, 33'ü kadın olup erkeklerin yüzdesi 70,27 olup kadınların ise 29,73 dür(Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

**Tablo 4.1.**Kontrol ve Hasta Grupları Oranları

Grup	n	%
Kontrol	51	45,9
Hasta	60	54,1
Total	111	100,0

**Tablo 4.2.**Kontrol ve Hasta Gruplarının Cinsiyete Göre Dağılım Oranları

Cinsiyet	n	%
Erkek	78	70,27
Kadın	33	29,73
Total	111	100,0

#### 4.1.1. Hasta Grubunun Tümör Evrelenmesi ve Metastaz ile İlişkili Bulgular

Tanı konulan 60 hastanın; 15'i küçük hücreli karsinomlu hasta buda toplam hastaların yüzde 25'i olarak, 16'sı yassı hücreli karsinom hastası toplam hastaların yüzde 26,7'si ve 29'u ise adeno karsinomlu hasta toplam hastaların yüzde 48,3'ü olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Tanı Konulan Hastaların Karsinom Hücre Tipleri Oranları

Tanı	n	%	
HASTA	Küçük Hücreli	15	25,0
	Yassı Hücreli	16	26,7
	Adeno	29	48,3
	Total	60	100,0

Hasta grubudeğerlendirildiğinde 5'i Evre I toplamın yüzde 8,3'ü, 15'i Evre II toplamın yüzde 25'i , 36'sı Evre III toplamın yüzde 60'ı ve 4 kişide Evre 4 toplamın yüzde 6,7'si olup toplam 60 akciğer kanserli hasta ile çalışılmıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Hastaların Tümör Evreleri Oranları

<b>Tümör Evresi</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
HASTA	Evre 1	5	8,3
	Evre 2	15	25,0
	Evre 3	36	60,0
	Evre 4	4	6,7
	Total	60	100,0

Hastaların lenf nodu metastazını ve uzak metastazını inceleyecek olursak, lenf nodu metastazı olmayan 11 hasta, toplam hastaların yüzde 18,3'ü, lenf nodu metastazı olan 49 hasta ise toplam hastaların yüzde 81,7'si olarak hesaplanmıştır.Uzak metastazı olmayan 30 hasta toplam hastaların yüzde 50'si, uzak metastazı olan 30 hasta ise yüzde 50 olarak bulunmuştur(Tablo 4.5 ve Tablo 4.6)

**Tablo 4.5.** Hastaların Lenf Nodu Metastazı Oranları

<b>Lenf Nodu Metastazı</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
HASTA	Yok	11	18,3
	1	37	61,7
	2	10	16,7
	3	2	3,3
	Total	60	100,0

**Tablo 4.6.** Hastaların Uzak Metastaz Oranları

<b>Uzak Metastaz</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
HASTA	Yok	30	50,0
	Var	30	50,0
	Total	60	100,0

#### 4.1.2. Hasta Grubunun Sigara İçen veya İçmeyen Olarak İncelenmesi

Bildiğimiz üzere sigara içenlerin içmeyenlere oranla akciğer kanserine yakalanma riski daha yüksektir. Hastaların 14'ü hiçbir zaman sigara kullanmamıştır ve toplam hastaların yüzde 23,3'ünü, hastaların 46'sı sigara kullanmış ve toplam hastaların yüzde 76,7'sini oluşturmaktadır (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** Sigara İçen ve İçmeyenlerin Oranları

Sigara Kullanımı		n	%
HASTA	Yok	14	23,3
	Var	46	76,7
	Total	60	100,0

#### 4.2. Hasta-Kontrol Gruplarında Yaş Ekspresyon Karşılaştırması

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Buna göre hasta grubunun yaş medyanı (63), kontrol grubununkinden (47)'den daha yüksektir (Tablo 4.8.).

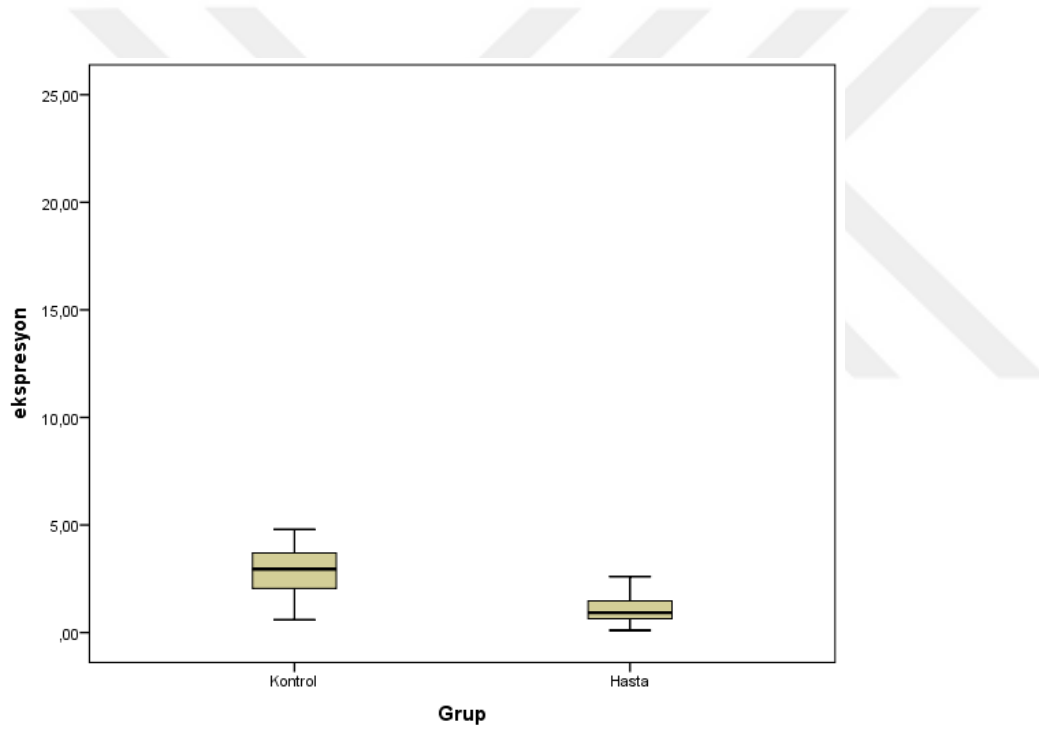
**Tablo 4.8.** Hasta-Kontrol Gruplarında Yaş Karşılaştırması

	Grup	n	Median	Q1-Q3	Mean±Sd	Min-Max	P
Yaş	Kontrol	51	47	28,00-56,00	45,1±18,2	18,00-92,00	<0,0001
	Hasta	60	63	55,25-69,00	62,1±8,6	42,00-77,00	

Hasta ve kontrol grupları arasında gravin ekspresyon medyanları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Buna göre hasta grubunun ekspresyon medyanı (0,925) kontrol grubununkinden (2,95) daha düşüktür (Tablo 4.9 ve Şekil 4.1.).

**Tablo 4.9.** Hasta-Kontrol Gruplarında Gravin Gen Ekspresyon Karşılaştırması

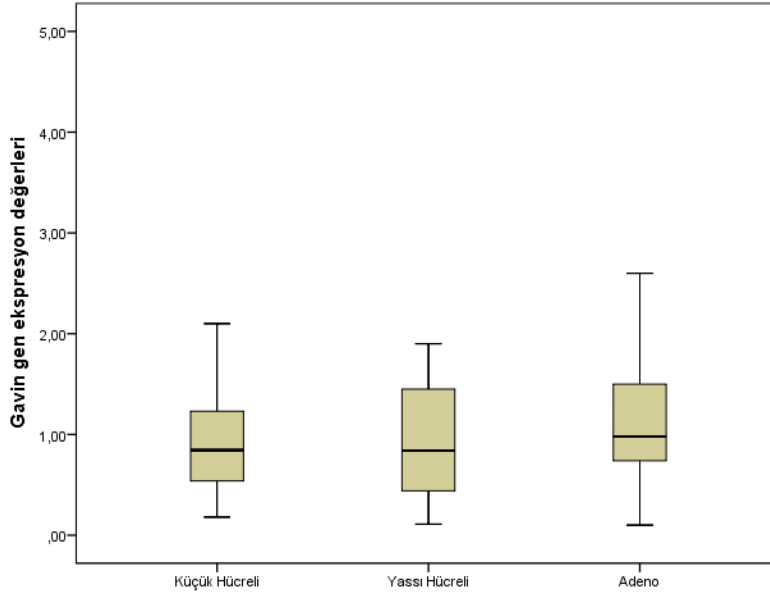
	Grup	n	Median	Q1-Q3	Min-Max	p
<b>Ekspresyon</b>	Kontrol	51	2,9500	2,05-3,7	0,60-20,50	<0,0001
	Hasta	60	0,9250	0,64-1,49	0,10-4,40	



**Şekil 4.1.** Gravin Gen Ekspresyon Değerleri

#### 4.3.Histoloji AltGrupları ArasındaEkspresyonDüzeyinin Karşılaştırılması

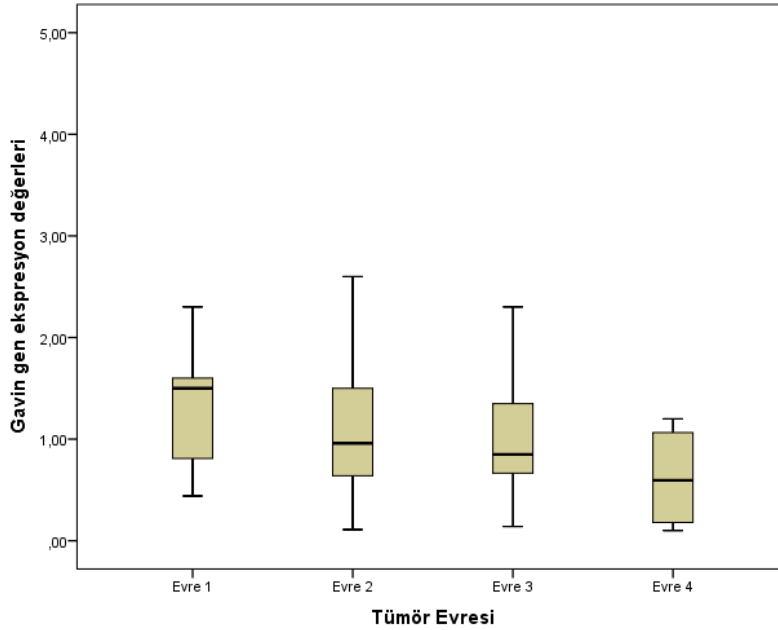
Histopatoloji alt grupları arasında gravin gen ekspresyon medyan değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ )(Şekil 4.2.)



Şekil 4.2. Karsinom Hücre tiplerine GöreGravin Ekspresyon Medyan Değerleri

#### 4.4.TümörEvresiGruplarıArasında Ekspresyon DüzeyininKarşılaştırması

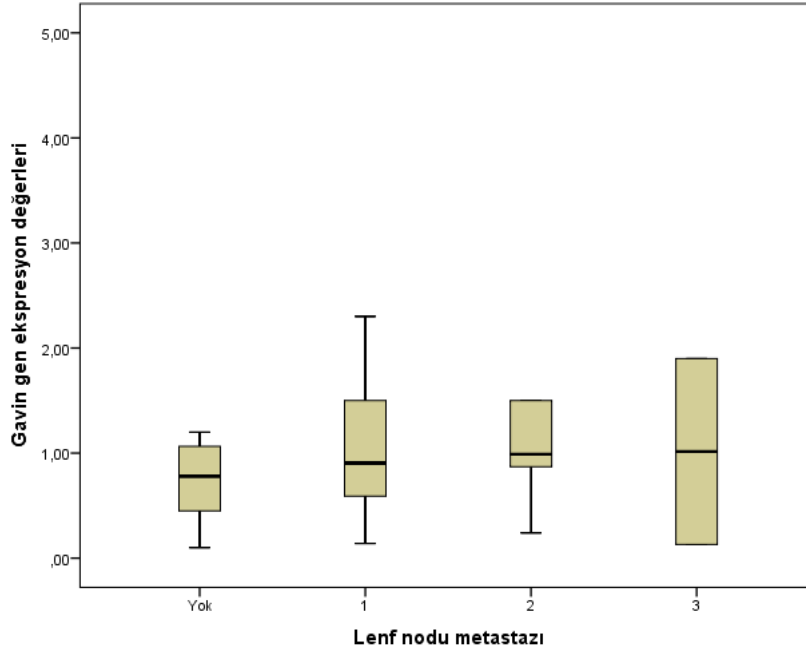
Tümör evreleri arasında gravin ekspresyon medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Tümör Evrelerine Göre Gravin Gen Ekspresyonu Medyan Değerleri

#### 4.5. Lenf Nodu Metastaz Grupları Arasında Ekspresyon Düzeyinin Karşılaştırması

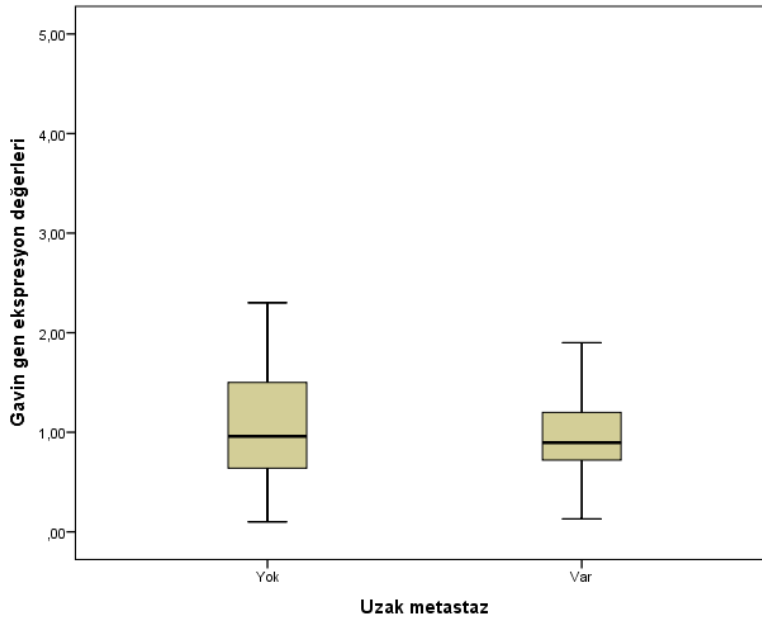
Lenf nodu metastaz grupları arasında gravin ekspresyon medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Lenf Nodu Metastazına Göre Gravin Gen Ekspresyonu Medyan Değerleri

#### 4.6. Uzak Metastaz Grupları Arasında Ekspresyon Düzeyinin Karşılaştırması

Uzak metastaz grupları arasında gravin ekspresyon medyan değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Uzak Metastaza Göre Gravin Gen Ekspresyonu Medyan Değerleri

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanser türüdür. Akciğer kanseri ve diğer kanser türlerinde kullanılan klasik tanı yöntemleri, genellikle hastalığın riskli aşamaya girmesi noktasında, çoğu zaman erken tedavinin başlamasında yeterli ve erken veri sağlayamamaktadır. Bu noktada, özellikle kanser türleri açısından büyük öneme sahip akciğer kanseri araştırmalarında ve erken tanısında hastalığın fenotipe ifade edilmesi öncesinde belirlenmesi ve önlenmesi büyük önem kazanmıştır. Moleküler araştırma yöntemlerinin gelişmeye başladığı 1980'li yıllardan itibaren süregelen kanser araştırmalarında, dikkat toplayan en önemli gelişme kanser hastalarında oluşan veya oluşabilecek genetik ve epigenetik değişiklerin gösterilmesidir.

Çeşitli dış/iç etkenlerin akciğer kanseri oluşturma biçimlerinin bulunduğu en önemli nokta, hastalarda çeşitli hücre yolaklarıyla proto-onkogenlerin veya onkogenlerin aktivasyonu veya tümör supresör genlerin inaktivasyonunun oluşmasıdır. Bu ortak noktaların keşfiyle birlikte kanserli hücrelerdeki hücre yolakları üzerine yapılan araştırmalar büyük ilgi toplamıştır. Akciğer kanseri araştırmalarında yapılan epigenetik yöntemler genel hatlarıyla anormal DNA metilasyonları (hipo/hipermetilasyon), anormal histon modifikasyonları ve bunların sonucunda oluşan en önemli aşama olan anormal miRNA ifadeleridir.

Kanser gelişimi, genlerdeki mutasyonlar, sinyal yollarının düzenlenmesi, homeostazın bozulması gibi birçok faktörün katılımını gerektiren karmaşık bir süreçtir. Akciğer kanseri çalışmalarında, son zamanlarda ilgi toplayan nokta hücre yolaklarında, çeşitli mutasyonlar ve anormal metilasyonlar temelinde yanlış veya anormal şekilde sentezi yapılabilen çeşitli moleküller olmuştur. Bu temelde akciğer kanseri kapsamında ilgi toplayan bir molekül grubu ise özellikle hücre yolaklarında dolaylı olarak tümör supresör genlerin aktivitesinden sorumlu olan A kinaz bağlayıcı proteinlerdir. Birçok çalışma, A kinaz bağlayıcı protein ailesinin kanserde sinyal iletiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir [123-126].

AKAP, yapısal olarak çeşitli proteinlerden oluşan bir gruptur ve protein kinaz A'nın düzenleyici (R) alt birimine bağlanarak holoenzimin hücre içindeki yerleşimini kontrol eder. PKA'ya ek olarak, substratlar, fosfatazlar, adenilil siklazlar ve fosfodiesterazlar dahil olmak üzere çeşitli proteinleri içerebilen hücrelerde küçük sinyalleşme kompleksleri oluşturur.

AKAP grubu bir molekül olan gravin (AKAP 12) çoklu bağlayıcı bir protein olup protein kinaz bağlayıcı yapısı temelinde cAMP sinyal arayolunda aktivite göstermektedir. cAMP sinyal arayolu iyi karakterize edilen bir sinyal transdüksiyon kaskadıdır. İkinci mesajcı cAMP, cAMP-bağımlı protein kinaz (PKA)'ı aktive eder. PKA holoenzimi tetramer bir regülatör altbirim (R) ve iki katalitik altbirime sahiptir. PKA, metabolizma, iyon kanal iletkenliği, hücre büyümesi ve

bölünmesi ve aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gibi birçok anahtar hücre sel süreçlerde görev alır. Protein kinaz A'nın hücre içi organizasyonunu kontrol eden gravin, hücre sel yolakları kapsamında, kinaz ve fosfotaz gibi enzimlerin birçoğunun stimülasyonunda etkilidir. Gravin molekülünün hücre döngüsünde görevli PKA ve PKC moleküllerini kontrol etmesi bu molekülün kanser oluşumunu önleyici rolünü de ön plana çıkarmaktadır. AKAP12 ve AKAP12 tarafından düzenlenen sinyal yolları, çeşitli tümörlerin gelişiminde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır [123-126].

Gravin geni, akciğer kanser riskini etkileyen temel bir lokus olan 6q24-q25 kromozomal bölgede bulunmaktadır. Gravin ekspresyonu ise bu kromozomal yapıda bulunan serum response faktörü (SRF) tarafından regüle edilmektedir. Bazı kanser türlerinde bu regüle edici bölgenin hipermetilasyonu ile inaktive olduğu bildirilmektedir. Bu kanser türlerinden biri de akciğer kanseridir[123-126].

AKAP12 / Gravin, anahtar sinyal proteinlerini (protein kinaz A ve C gibi) sabitleyerek ve hücre döngüsü ve apoptozda yer alan genlerin ekspresyonunu modüle ederek mitogenezi düzenleyen A kinaz bağlayıcı proteinlerden biridir. Kaspaz 3 yoluyla apoptozu indükleyerek, Bax upregülasyonu ve Bcl-2 ekspresyonunun downregülasyonu ile tümör hücresi canlılığı ve büyümesini baskılar [127].AKAP12 ekspresyonunun prostat kanseri, kolon kanseri, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi, hepatoselüler karsinom, cilt kanseri gibi çeşitli kanserlerde downregüle edildiği bulunmuştur [127-129]. Ayrıca, daha önce yapılan birkaç çalışma, AKAP12 ekspresyonunun ileri aşamadaki kanserde downregülasyonunun, AKAP12'nin promotör bölgesinde bulunan 5p CpG adasının hipermetilasyonunun bir sonucu olduğunu ortaya koymuştur. Dahası, AKAP12'nin downregüle edilmiş ifadesi, tedaviden sonra kötü prognoz ve yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. Her ne kadar birçok insan kanserinde AKAP12 ekspresyonu azalmış olsa da, AKAP12'nin hücre döngüsünü düzenlediği ve tümör büyümesini önlediği mekanizma henüz açıklanmamıştır[127-129].

Hepatoselüler karsinom (HCC) en inatçı kanserlerden biridir. Yavaş yavaş, birçok HCC hastasının genetik testi AKAP12'ye odaklanmaya başlamıştır. AKAP12, DNA metilasyonunun bir sonucu olarak HCC dokularında downregüle edilir. AKAP12'nin iki ek varyantı vardır: AKAP12 $\alpha$  ve AKAP12 $\beta$ . AKAP12 $\alpha$ 'nın primer karaciğer kanserinde ekspresyonu temel olarak DNA metilasyonu ile düzenlenir, AKAP12 $\beta$  ekspresyonu ise mikroRNA'dan (miRNA) etkilenir. AKAP12'nin HCC'de bir kanser baskılayıcı olarak hareket ettiği bulunmuştur. Biyoinformatik analizi, miR-103'ün AKAP123'UTR bölgesine bağlandığını ve miR-103'ün ifadesinin AKAP12 ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Dahası, çalışmalar miR-103 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu desteklediğini, apoptozu inhibe ettiğini ve HCC'de AKAP12 ekspresyonunu

azalttığını göstermiştir. Bu bulgular doğrultusunda, AKAP12'nin yeniden ekspresyonu, kanser hücresi büyümesini inhibe ederken, miR-103 yeniden ekspresyonu kanser büyümesini teşvik eder ve AKAP12 ekspresyonunu inhibe eder [127, 130].

Liu ve ark. AKAP12 metilasyonu ve primer HCC'nin nüksü veya prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmış ve AKAP12'nin metilasyonunun primer hepatoselüler karsinomun tekrarlanma riskini ve uzun süreli hasta sağkalım riskini azalttığını bulmuştur. Bu nedenle AKAP12, HCC'li hastaların prognozunu belirlemede bağımsız bir faktör olarak düşünülebilir. AKAP12, HCC dokularında downregüle edilir ve ekspresyonu, DNA metilasyonu ile düzenlenir. Liu ve ark. akciğer kanseri nüksünün DNA metilasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir [131].

Mide kanseri, mide mukozası epitelinden kaynaklanan malign bir tümördür. Bu hastalık düşük kür oranına, kötü prognoz ve yüksek nüks oranına sahiptir [132]. Mide kanserinin patogenezi hala belirsizdir, ancak kabaca iki boyuta ayrılabilir: genetik çeşitlilik ve çevresel etki. Choi ve ark. AKAP12'nin 305 ve 287 kD ağırlığındaki iki ana izoformu kodladığını ve farklı destekleyicilerin aktivasyonunu bağımsız olarak kontrol eden iki alt tipe, AKAP12 $\alpha$  ve AKAP12 $\beta$ 'ye bölündüğünü göstermiştir [133]. Çok sayıda çalışma, AKAP12'nin yüksek ekspresyonunun, tedavi ile prognozu iyileştiren ve nüks oranını azaltan mide kanseri oluşumunda inhibe edici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [133]. Mide kanseri hücrelerinin AKAP12 promotör bölgesindeki CpG adalarının hipermetilasyonu rapor edilmiştir, bu da DNA metilasyonunun doğrudan AKAP12 geninin mide kanserinde susturulmasında rol oynadığını göstermektedir [127,133].

Çalışmamıza 60 akciğer kanseri tanısı konmuş ve 51 akciğer kanseri olmayan kontrol grubu dahil edilmiştir. Her iki gruptaki verilere bakıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre Gravin gen ekspresyonu azalmıştır. 111 bireyden 78'i erkek, 33'ü kadındır. Hasta ve hasta olmayan iki grupta Gravin ekspresyon değerlerinde etkili olan bazı etkenler istatistiksel olarak ele alınmıştır. Bunlardan biri olan sigara içiciliğidir ve bilindiği gibi sigara içenlerin, içmeyenlere oranla akciğer kanserine yakalanma riski daha yüksektir. Hastaların 14'ü hiçbir zaman sigara kullanmamıştır hastaların 46'sı sigara kullanmıştır. Hasta grubunu değerlendirdiğimizde 5'nin Evre I, 15'inin Evre II, 36'sının Evre III, 4 kişinin de Evre 4 de olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde hasta grubu histoloji alt gruplarına göre incelendiğinde bunun 15'nin küçük hücreli, 16'sının yassı hücreli ve 29'nun adeno karsinom olduğu görülmüştür. Tümör evresi, histoloji alt grupları ve lenf nodu metastaz grupları arasında Gravin ekspresyon değerlerinde farklılıklar gözlenmemiştir.

Gravin molekülünde oluşan mutasyonların, akciğer kanseri ile olan olası ilişkisi konusunda araştırmalar devam etmektedir. Gravin molekülünün aktivasyonunu sınırlayan çeşitli mutasyon

profillerinin akciğer kanserinin erken tanısında önemli bir marker olma potansiyeli taşıdığı vurgulanmaktadır.



## KAYNAKLAR

- [1]. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster update in 2013 [http://books.google.com.tr/books?id=jheBzf17C7YC&printsec=frontcover&hl=tr&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](http://books.google.com.tr/books?id=jheBzf17C7YC&printsec=frontcover&hl=tr&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
- [2]. "Lung Carcinoma: Tumors of theLungs". Merck Manual Professional Edition, Online edition. Archived fromtheoriginal on 16 August 2007. Retrieved 15 August 2007.
- [3]. "Non-Small Cell LungCancerTreatment –PatientVersion(PDQ@)". NCI. 12 May 2015. Archived fromtheoriginal on 29 February 2016. Retrieved 5 March 2016.
- [4]. Falk S, Williams C. "Chapter 1". LungCancer—thefacts (3rd ed.). Oxford UniversityPress.2010, pp. 3–4.
- [5]. World Cancer Report 2014. World HealthOrganization. 2014. Chapter5.1.
- [6]. "LungCancer—PatientVersion". NCI. 1 January 1980. Archived fromtheoriginal on 9 March 2016. Retrieved 5 March2016.
- [7]. Horn L, Lovly CM. "Chapter 74: Neoplasms of theLung". InJameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds.). Harrison'sPrinciples of InternalMedicine (20th ed.).2018, McGraw-Hill.
- [8]. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM (). "Chapter 52: Epidemiology of lungcancer". Murray&Nadel'sTextbook of RespiratoryMedicine, (6th ed.). 2016,SaundersElsevier.
- [9]. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. "Lungcanceroccurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohortsand 22 cancerregistrystudies". PloSMedicine. 2008, 5 (9): e185.
- [10]. O'Reilly KM, Mclaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-relatedlungdisease. AmericanFamilyPhysician. 2007, 75 (5): 683–8.
- [11]. "TobaccoSmokeandInvoluntarySmoking" (PDF). IARC Monographs on the Evaluation of CarcinogenicRiskstoHumans. WHO International AgencyforResearch on Cancer. 83. 2004. Archived (PDF) fromtheoriginal on 13 August 2015. There is sufficientevidencethatinvoluntarysmoking (exposuretosecondhandor 'environmental' tobaccosmoke) causeslungcancer in humans... Involuntarysmoking (exposuretosecondhandor 'environmental' tobaccosmoke) is carcinogenictohumans (Group 1).
- [12].Lu C, Onn A, Vaporciyan AA, et al. (2010). "Chapter 78: Cancer of theLung". Holland-FreiCancerMedicine (8th ed.). People'sMedical Publishing House.
- [13]. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE (January 2007). "Lungcancer: diagnosisandmanagement". AmericanFamilyPhysician. 75 (1): 56-63.
- [14]. LungCancerEstimatedIncidence, MortalityandPrevalenceWorldwide in 2012". Dünya Sağlık Örgütü. 28 Ağustos 2017 tarihinde [kaynağından](#) arşivlendi. Erişim tarihi: 27 Ağustos 2017.
- [15]. Vaporciyan AA, Nesbitt JC, Lee JS. CancerMedicine., 2000, 1227–1292.
- [16]. Minna JD (2004). Harrison'sPrinciples of InternalMedicine. McGraw-Hill, 506–516.
- [17]. Bozkurt B, Selçuk ZT, Fırat P, Kalyoncu AF, Artvinli M. 1972-2002 Döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Akciğer Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Histolojik ve Epidemiyolojik Değerlendirmesi. Türk toraks dergisi 2004, 5, 148-153.
- [18]. "Surveillance, EpidemiologyandEndResults Program". NationalCancerInstitute. 21 Ağustos 2017 tarihinde [kaynağından](#) arşivlendi. Erişim tarihi: 27 Ağustos 2017.
- [19]. Majumder, editedbySadhan (2009). Stemcellsandcancer . New York: Springer. s. 193.
- [20]. [https://www.bethyl.com/antibody/pca\\_a-z/AKAP12+Gravin](https://www.bethyl.com/antibody/pca_a-z/AKAP12+Gravin).(Erişim tarihi: 2019)
- [21]. <https://www.lsbio.com/targets/gravin-akap12/g1941>.(Erişim tarihi: 2019)
- [22]. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>.(erişim tarihi: 2018)
- [23]. Horn L, Lovly CM (2018). "Chapter 74: Neoplasms of theLung". InJameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds.). Harrison'sPrinciples of InternalMedicine (20th ed.). McGraw-Hill.
- [24].[http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysispie?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0&population\\_group\\_globocan\\_id=](http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysispie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=). (2018)
- [25].[http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysismap?v=2018&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&projection=natural-earth&color\\_palette=default&map\\_scale=quantile&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D](http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysismap?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D).(2018)

- [26]. [http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysismap?v=2018&mode=population&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&projection=naturalearth&color\\_palette=default&map\\_scale=quarterly&map\\_nb\\_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D](http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysismap?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&projection=naturalearth&color_palette=default&map_scale=quarterly&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D). (2018)
- [27]. [http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysispie?v=2018&mode=population&mode\\_population=continent&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0&population\\_group\\_globocan\\_id=](http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysispie?v=2018&mode=population&mode_population=continent&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=15&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id=). (2018)
- [28]. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>. (2018)
- [29]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin* 2108;68:394-424
- [30]. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. editors. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0: IARC CancerBase No. 11*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
- [31]. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011, 365:395-409.
- [32]. GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer. WHO 2018. Available online: <http://gco.iarc.fr/>
- [33]. U.S. Department of Health and Human Services. *How Tobacco Smoke Causes Disease: What It Means to You*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, *National Center for Chronic Disease Prevention and Health*
- [34]. World Health Organization. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: *World Health Organization*. 2009. Available online: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44203>
- [35]. IARC. *Household Use of Solid Fuels and High Temperature Frying*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *WHO 2010*.
- [36]. Öberg M, Woodward A, Jaakkola MS, et al. *Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke*. Geneva: *WHO*, 2010, Vol. 18.
- [37]. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM (2016). "Chapter 52: *Epidemiology of lung cancer*". Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (6th ed.). Saunders Elsevier.
- [38]. Kumar V, Abbas AK, Aster JC (2013). "Chapter 5". *Robbins Basic Pathology* (9th ed.). Elsevier Saunders. p. 199.
- [39]. Hecht SS. "Lung carcinogenesis by tobacco smoke". *International Journal of Cancer*. 2012, 131 (12): 2724–2732.
- [40]. "[Lung Carcinoma: Tumors of the Lungs](#)". *Merck Manual Professional Edition, Online edition*. Archived from the original on 16 August 2007. Retrieved 15 August 2007.
- [41]. "[Health effects of exposure to environmental tobacco smoke](#)". *California Environmental Protection Agency*. *Tobacco Control*. 2007, 6 (4): 346–53. 1997.
- [42]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "State-specific prevalence of current cigarette smoking among adults, and policies and attitudes about second-hand smoke—United States, 2000". *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2001, 50 (49): 1101–6.
- [43]. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. *Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines* (2nd edition). *Chest*. 2007, 132 (3 Suppl): 29S–55S.
- [44]. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention. *The European Respiratory Journal*. 2006, 28(2): 397–408.

- [45]. Parkin DM. 2. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*. 2011, 105 Suppl 2 (Suppl. 2): S6–S13.
- [46]. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *International Journal of Epidemiology*. 2007, 36 (5): 1048–59.
- [47]. Frequently asked questions about second-hand smoke". *World Health Organization*.
- [48]. Lu C, Onn A, Vaporciyan AA, et al. (2010). "Chapter 78: Cancer of the Lung". *Holland-Frei Cancer Medicine (8th ed.)*. People's Medical Publishing House.
- [49]. Kumar V, Abbas AK, Aster JC (2013). "12". *Robbins Basic Pathology (9th ed.)*. Elsevier Saunders. p. 505.
- [50]. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (2015) *WHO Classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart*. IARC Press, Lyon, France
- [51]. Thunissen E, Kerr KM, Herth FJF, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul RC, Rossi G, Skov BG, Weynand B, Bubendorf L, Katrien G, Johansson L, López-Rios F, Ninane V, Olzewski W, Popper H, Jaume S, Schnabel PA, Thiberville L, Laenger F. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer* 2012, 76:1-18,
- [52]. Neiderhuber JE, Armitage JO, Doroshow JA, Kastan MB, Tepper JE, eds. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: *Abeloff's Clinical Oncology. 5th ed.* Philadelphia, Pa.: Saunders; 2013.
- [53]. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
- [54]. Nasu K, Hirakawa T, Okamoto M, et al. Advanced small cell carcinoma of the uterine cervix treated by neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin followed by radical surgery. *Rare Tumors*. 2011, 3 (1): 18–20.
- [55]. Capizzello A, Peponi E, Simou N, et al. Pure small cell literature review. *Case Rep Oncol*. 2011, 4 (1): 88–95.
- [56]. [[https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=611&data\\_type=4&graph\\_type=6&compareBy=stage&chk\\_sex\\_1=1&chk\\_race\\_1=1&chk\\_age\\_range\\_1=1&chk\\_stage\\_101=101&advopt\\_precision=1&showDataFor=sex\\_1\\_and\\_race\\_1\\_and\\_age\\_range\\_1](https://seer.cancer.gov/explorer/application.php?site=611&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_sex_1=1&chk_race_1=1&chk_age_range_1=1&chk_stage_101=101&advopt_precision=1&showDataFor=sex_1_and_race_1_and_age_range_1)] SEER Cancer Stats (Erişim tarihi: 2016)
- [57]. Lu C, Onn A, Vaporciyan AA, et al. (2010). Chapter 78: Cancer of the Lung.. *Holland-Frei Cancer Medicine (8th ed.)*. People's Medical Publishing House.
- [58]. Horn L, Lovly CM (2018). Chapter 74: Neoplasms of the lung. In Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20th ed.). McGraw-Hill.
- [59]. Subramanian J, Govindan R.. Lung cancer in never smokers: a review. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, 25 (5): 561–70.
- [60]. Raz DJ, He B, Rosell R, Jablons DM. Bronchioloalveolar carcinoma: a review. *Clinical Lung Cancer*. 2006, 7 (5): 313–22.
- [61]. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol* 2011, 35(1):15–25.
- [62]. Tacha D, Yu C, Bremer R, et al. A 6-antibody panel for the classification of lung adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012, 20(3):201–7.
- [63]. "[Non-Small Cell Lung Cancer Treatment](#)". *National Cancer Institute*. 1980-01-01. Retrieved 2019-02-28.

- [64]. Travis WD, Brambila E, Burke AP, et al. *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. 4th edition. Lyon (France): IARC Press; 2015.
- [65]. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM (2016). "Chapter 52: Epidemiology of lung cancer". *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine* (6th ed.). Saunders Elsevier.
- [66]. Brown KM, Keats JJ, Sekulic A, et al. (2010). "Chapter 8". *Holland-Frei Cancer Medicine* (8th ed.). People's Medical Publishing House USA.
- [67]. ["Frequently asked questions about second hand smoke"](#). World Health Organization. [Archived from the original on 1 January 2013](#). Retrieved 25 July 2012.
- [68]. ["Lung Cancer—Patient Version"](#). NCI. 1 January 1980. [Archived from the original on 9 March 2016](#). Retrieved 5 March 2016.
- [69]. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1675-84.
- [70]. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10:990-1003.
- [71]. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015;10:990-1003.
- [72]. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015, 10:1675-1684.
- [73]. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al; The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016, 11:300-311.
- [74]. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2015, 10:1515-1522.
- [75]. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016,11:39-51.
- [76]. Yıldızhan A, Candaş FH. Akciğer Kanseri. In: Yücel O; ed. *Göğüs Cerrahisi Ders Notları*. Ankara, Merkez Repro. 2012.p.20- 8.
- [77]. Alar T, Şahin EM. Akciğer kanseri: birinci basamakta tanı, tedavi ve korunma. *Smyrna Tıp Dergisi* Suppl 2012, 1:68-74
- [78]. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol* 2007,18:338-45.

- [79]. Işıtmangil T. IASLC Akciğer Kanseri Evrelendirme Projesi: Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde TNM Sınıflandırmasının Yedinci Düzenlemesi için öneriler. *Turkish J ThoracCardiovascSurg* 2008,16(1):58-64
- [80]. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985, 56:2107-11.
- [81]. Hollen PJ, Gralla RJ, Kris MG, et al. Quality of life assessment in individuals with lung cancer: testing the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS). *Eur J Cancer* 29A Suppl 1993,1:S51-8.
- [82]. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *National Cancer Institute*. [Archived](#) from the original on 4 March 2016. Retrieved 5 March 2016.
- [83]. Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. *Epidemiology of lung cancer*. Seminars in Interventional Radiology. 2013, 30 (2): 93-8.
- [84]. Lung cancer survival statistics. *Cancer Research UK*. 15 May 2015. [Archived](#) from the original on 7 October 2014.
- [85]. Majumder S (2009). [Stem cells and cancer](#) (Online-Ausg. ed.). New York: Springer. p. 193. [Archived](#) from the original on 18 October 2015.
- [86]. Lu C, Onn A, Vaporciyan AA, et al. (2010). Chapter 78: Cancer of the Lung". *Holland-Frei Cancer Medicine (8th ed.)*. People's Medical Publishing House.
- [87]. PDQ Adult Treatment Editorial Board (2002). Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *PDQ for Health Professionals*. Retrieved 17 November 2015.
- [88]. Small Cell Lung Cancer Treatment. PDQ for Health Professionals. *National Cancer Institute*. 2012.
- [89]. Spiro SG (2010). "18.19.1". *Oxford Textbook Medicine (5th ed.)*. OUP Oxford.
- [90]. Lung Carcinoma: Tumors of the Lungs. *Merck Manual Professional Edition*, Online edition. [Archived](#) from the original on 16 August 2007. Retrieved 15 August 2007.
- [91]. SEER data (SEER.cancer.gov) [Median Age of Cancer Patients at Diagnosis 2002-2003 Archived](#) 16 May 2011 at the [Wayback Machine](#).
- [92]. SEER data (SEER.cancer.gov) [Median Age of Cancer Patients at Death 2002-2006 Archived](#) 22 July 2011 at the [Wayback Machine](#)
- [93]. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009, 15 (1): 4-9.
- [94]. Cooper WA, Lam DC, O'Toole SA, Minna JD). Molecular biology of lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2013, 5 (Suppl. 5): S479-90.
- [95]. Tobias J, Hochhauser D. "Chapter 12". *Cancer and its Management*, (6th ed.). 2010, Wiley-Blackwell. p. 200.
- [96]. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM (September 2008). Lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 359 (13): 1367-80.
- [97]. Aviel-Ronen S, Blackhall FH, Shepherd FA, Tsao MS. K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clinical Lung Cancer*, 2006, 8 (1): 30-8.
- [98]. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Chapter 5. *Robbins Basic Pathology* (9th ed.). Elsevier Saunders. 2013, p. 212.

- [99]. Jakopovic M, Thomas A, Balasubramaniam S, Schrupp D, Giaccone G, Bates SE. Targeting the epigenome in lung cancer: expanding approaches to epigenetic therapy. *Frontiers in Oncology*, 2013, 3 (261): 261.
- [100]. Takahashi, Nobuaki; Chen, Hsing-Yu; Harris, Isaac S.; Stover, Daniel G.; Selfors, Laura M.; Bronson, Roderick T.; Deraedt, Thomas; Cichowski, Karen; Welm, Alana L.; Mori, Yasuo; Mills, Gordon B.; Brugge, Joan S. Cancer Cells Co-opt the Neuronal Redox-Sensing Channel TRPA1 to Promote Oxidative-Stress Tolerance. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 985–1003.
- [101]. Vlahopoulos, Spiros; Adamaki, Maria; Khoury, Nikolas; Zoumpourlis, Vassilis; Boldogh, Istvan. Roles of DNA repair enzyme OGG1 in innate immunity and its significance for lung cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 2018, 194: 59–72.
- [102]. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359 (13): 1367–80.
- [103]. Mulvihill MS, Kratz JR, Pham P, Jablons DM, He B. The role of stem cells in airway repair: implications for the origins of lung cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 2013, 32 (2): 71–4.
- [104]. Horn L, Lovly CM. Chapter 74: Neoplasms of the lung. In Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2018 (20th ed.). McGraw-Hill.
- [105]. Powell CA, Halmos B, Nana-Sinkam SP. Update in lung cancer and mesothelioma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013, 188(2): 157–66.
- [106]. Taylor SS, Zhang P, Steichen JM, Keshwani MM, Kornev AP. PKA: lessons learned after twenty years. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, 1834 (7), 1271-1278.
- [107]. Bruystens JG, Wu J, Fortezzo A, Kornev AP, Blumenthal DK, Taylor SS. PKA R1alpha homodimer structure reveals an intermolecular interface with implications for cooperative cAMP binding and Carney complex disease. *Structure*, 2014, 22 (1), 59-69.
- [108]. Wu J, Brown SH, von Daake S, Taylor SS. PKA type IIalpha holoenzyme reveals a combinatorial strategy for isoform diversity. *Science*, 2007, 318 (5848), 274-279.
- [109]. Kim C, Cheng CY, Saldanha SA, Taylor SS. PKA-I holoenzyme structure reveals a mechanism for cAMP-dependent activation. *Cell*, 2007, 130 (6), 1032-1043.
- [110]. Christensen BM, Zelenina M, Aperia A, Nielsen S. Localization and regulation of PKA-phosphorylated AQP2 in response to V(2)-receptor agonist/antagonist treatment. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2000, 278 (1), pp. F29-F42
- [111]. Ellerbroek S.M., Wennerberg K., Burridge K. Serine phosphorylation negatively regulates RhoA in vivo. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278 (21), 19023-19031.
- [112]. Ahmad F, Murata T, Shimizu K, Degerman E, Maurice D, Manganiello V. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: important signaling modulators and therapeutic targets. *Oral Dis.*, 2015, 21 (1), e25-e50
- [113]. Nygren P.J., Scott J.D. Therapeutic strategies for anchored kinases and phosphatases: exploiting short linear motifs and intrinsic disorder. *Front. Pharmacol.*, 2015, 6, 158.
- [114]. Dema A, Perets E, Schulz MS, Deák VA, Klussmann E. Pharmacological targeting of AKAP-directed compartmentalized cAMP signalling. *Cell Signal.* 2015, 27(12), 2474-87.
- [115]. Skroblin P, Grossmann S, Schäfer G, Rosenthal W, Klussmann E. Mechanisms of protein kinase A anchoring. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 283 (2010), pp. 235-330
- [116]. Langeberg L.K., Scott J.D. Signalling scaffolds and local organization of cellular behaviour. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2015, 16 (4), 232-244.

- [117]. Gelman IH. Suppression of tumor and progression through the scaffolding functions of SSeCKS/Gravin/AKAP12. *Cancer Metastasis Rev.*, 2012, 31(3-4):493-500.
- [118]. Gelman IH. Emerging Roles for SSeCKS/Gravin/AKAP12 in the Control of Cell Proliferation, Cancer Malignancy, and Barrierogenesis. *Genes & Cancer*. 2010, 1(11):1147–1156.
- [119]. Malbon CC. A-kinase anchoring proteins: trafficking in G-protein-coupled receptors and the proteins that regulate receptor biology. *Current Opinion in Drug Discovery and Development*. 2007, 10(5):573–579.
- [120]. Gordon T, Grove B, Loftus JC, O'Toole T, McMillan R, Lindstrom J, Ginsberg MH. Molecular cloning and preliminary characterization of a novel cytoplasmic antigen recognized by myasthenia gravis sera. *Journal of Clinical Investigation*. 1992, 90:992–999.
- [121]. Johnson G. Signal transduction - Scaffolding proteins - More than meets the eye. *Science*. 2002; 295(5558):1249–1250.
- [122]. Xia W, Gelman IH. Mitogen- and FAK-regulated tyrosine phosphorylation of the SSeCKS scaffolding protein modulates its actin-binding properties. *Experimental Cell Research*. 2002, 277(2):139–151.
- [123]. Ukhyun BA, Wrang YM, Kim HK, Kim HY. AKAP12a is associated with promoter methylation in Lung Cancer. *Cancer Res Treat*, 2006; 38(3):144-151
- [124]. Diviani D, Scott JD. AKAP signaling complexes at the cytoskeleton. *Journal of Cell Science*, 2007; 114: 1431-3-1437.
- [125]. Hausken ZE, Dell'Acqua ML, Coghlan VM, Scott JD. Mutational analysis of the AKAP-binding Site on RII. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996; 271(46):29016-29022
- [126]. Choi MC, Jong HS, Kim TY, Song SH, Lee DS ve ark. AKAP12/Gravin is inactivated by epigenetic mechanism in human gastric carcinoma and shows growth suppressor activity. *Oncogene*, 2004, 23: 7095-7103
- [127]. Wu X, Wu T, Li K, Li Y, Hu TT, Wang WF, Qiang SJ, Xue SB, Liu WW. The Mechanism and Influence of AKAP12 in Different Cancers. *Biomed Environ Sci*. 2018, 31(12):927-932.
- [128]. Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, et al. Perioperative Search for Circulating Tumor Cells in Patients Undergoing Prostate Brachytherapy for Clinically Nonmetastatic Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*, 2017, 18, S74.
- [129]. Suren D, Yildirim M, Alikanoglu AS, et al. Lack of relation of AKAP12 with p53 and Bcl-2 in colorectal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Pre*, 2014, 15, 3415-8.
- [130]. Wei Xia, Jing Ni, Juhua Zhuang, et al. MiR-103 regulates hepatocellular carcinoma growth by targeting AKAP12. *The Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 10, 1-11.
- [131]. Liu ZJ, Liu W, Cui CH, et al. Association between A-kinase anchor proteins 12 methylation and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2017, 51, 848-52.
- [132]. Fonocho E, Aydin N, Reddy S, et al. Recurrent gastric cancer metastasizing to the bone marrow: A case report of a rare presentation. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 37, 165-8.
- [133]. Choi MC, Jong HS, Kim TY, et al. AKAP12/Gravin is inactivated by epigenetic mechanism in human gastric carcinoma and shows growth suppressor activity. *Oncogene*, 2004, 23, 7095-103. 24

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : Melih DENİZ

**Doğum Tarihi** : 1982

**E- mail** : [denizmelih47@hotmail.com](mailto:denizmelih47@hotmail.com)

**Öğrenim Durumu** :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2003-2008
Yüksek Lisans	Eczacılık Biyokimya	Mersin Üniversitesi	2009-2019

## ESERLER (Makale ve Bildiriler)