

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
APOLİPROTEİN B VE APOLİPROTEİN
E GEN POLİMORFİZMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Mehmet Ali GÜL
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. F. Zuhale UMUDUM

Yüksek Lisans Tezi-2013

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
APOLİPOPROTEİN B VE APOLİPOPROTEİN E GEN
POLİMORFİZMLERİNİN BELİRLENMESİ**

Mehmet Ali GÜL

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. F. Zühal UMUDUM**

**ERZURUM
2013**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA APOLİPOPROTEİN B VE
APOLİPOPROTEİN E GEN POLİMORFİZMLERİNİN
BELİRLENMESİ

Mehmet Ali GÜL

Tez Savunma Tarihi : 16.07.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. F. Zuhal UMUDUM (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ebubekir BAKAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Lipidler.....	3
2.2. Lipoproteinler.....	3
2.3. Apolipoproteinler.....	4
2.3.1. Apolipoprotein B	5
2.3.2 Apolipoprotein E.....	7
2.3.2.1. Apolipoprotein E'nin Vücutta Dağılımı	8
2.3.2.2. Apolipoprotein E'nin Moleküler Yapısı	8
2.3.2.3. Apolipoprotein E Sentezi.....	11
2.3.2.4. Apolipoprotein E'nin Lipoprotein Metabolizmasındaki Rolü.....	11
2.3.2.5. Apolipoprotein E Polimorfizmi	13
2.3.2.6. Apolipoprotein E Polimorfizminin Lipid Düzeyleri Üzerine Etkisi.....	14
2.3.2.7. Apolipoprotein E ve Alzheimer Hastalığı	14
2.3.2.8. Apolipoprotein E4 Ve Artmış Kalp Hastalığı Riski	15
2.3.2.9. Apolipoprotein E ve Kanser	15
2.4. Akciğer Kanseri	17

2.4.1. Epidemiyoloji.....	17
2.4.2. Etiyoloji	18
2.4.2.1. Sigara	18
2.4.2.2. Hava Kirliliği	19
2.4.2.3. Genetik Faktörler	19
2.4.2.4. Mesleki Faktörler	20
2.4.2.5. Diyet	20
2.5. Akciğer Kanserinin Sınıflandırması	20
2.5.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri	20
2.5.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri	21
2.6. Akciğer Kanserinde Evreleme	23
3. MATERYAL VE METOT.....	25
3.1. Materyal	25
3.1.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi	25
3.1.3. Numunelerin Toplanması	25
3.1.4. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	26
3.2. Metotlar.....	27
3.2.1. Polimorfizm Analizi	28
3.2.1.1. DNA İzolasyonu	28
3.2.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR).....	29
3.2.1.3. Amplifikasyon Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Analizi.....	29
3.2.1.4. Hibritizasyon.....	30
3.2.1.5. Yıkama İşlemi.....	30

3.2.1.6. Renklendirme İşlemi.....	31
3.2.1.7. Striplerin Değerlendirilmesi	31
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR.....	44
EKLER.....	58
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	58
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU.....	59
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	60

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada ve eğitimim süresince tecrübelerinden yararlandığım ve hiçbir desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. F. Zuhâl UMUDUM'a, eğitim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ebubekir BAKAN'a ayrıca anabilim dalımızda bulunan öğretim üyeleri Prof. Dr. Nuri BAKAN'a, Prof. Dr. Yaşar Nuri ŞAHİN'e, Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a, Prof. Dr. Hülya Aksoy'a, Prof. Dr. M. Sait KELEŞ'e, Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Nurinnisa Öztürk'e ve hastaların teminindeki desteğinden dolayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları öğretim üyesi Prof. Dr. Hasan KAYNAR'a, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam ve eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hamit Hakan ALP başta olmak üzere, Arş. Gör. Nezahat KURT'a, Arş. Gör. F. Betül ÖZGERİŞ'e, Arş. Gör. Elif POLAT'a, Dr. H. İbrahim YILMAZ'a, Dr. Musa GÜMÜŞDERE'ye, Dr. Engin ŞEBİN'e, Dr. Esra LALOĞLU'na, Dr. Alev LAZOĞLU ÖZKAYA'ya, Uzm. Akar KARAKOÇ'a, Elvin ALİYEV'e ve Uzm. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN'a, moleküler analizlerin yapılmasında katkısı olan Biyolog Ercan DEMİR'e, bölüm sekreteri Keriman ERDEM'e ve tüm Biyokimya bölümü ve laboratuvarı çalışanlarına, tüm hayatım boyunca her türlü desteği gösteren aileme ve özellikle eşim Esra GÜL'e teşekkür ederim.

Mehmet Ali GÜL

ÖZET

Akciğer Kanserli Hastalarda Apolipoprotein B ve Apolipoprotein E Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi

Amaç: Dünya çapında en sık görülen ve en yüksek ölüm oranına sahip kanser tiplerinden biri akciğer kanseridir. Apo B ve apo E gen polimorfizmleri çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Özellikle apo E polimorfizminin çeşitli kanser türleriyle olan ilişkisi deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı akciğer kanseri ile apo B ve apo E gen polimorfizmleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışma akciğer kanseri tanısı konulmuş 100 hasta ile sağlıklı 100 kişinin oluşturduğu kontrol grubu arasında yürütüldü. Polimorfizm analizleri PZR-ters hibridizasyon yöntemi ile tespit edildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında Apo B ve apo E gen polimorfizmleri açısından fark gözlenmedi. Fakat küçük hücreli akciğer kanserinde ve metastaz yapmış hastalarda apo E4 polimorfizmlerinin, küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalara ve metastaz bulunmayan hastalara göre daha sık görüldüğü tespit edildi ($p<0.001$).

Sonuç: Akciğer kanseri ile apo B ve apo E gen polimorfizmleri arasında ilişki bulunmamaktadır. Fakat E4 alleli KHAK ve metastaz yapmış hastalarda daha sık bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, apolipoprotein B, apolipoprotein E, polimorfizm

ABSTRACT

The Investigation of Apolipoprotein B and Apolipoprotein E Gene Polymorphisms in Patients with Lung Cancer

Aim: Lung cancer is one of the most common and high mortality-rated cancer type. Apo B and apo E gene polymorphisms are related to various diseases. Especially the relationship between apo E polymorphism and various cancer types is shown. The aim of this study was to determine the relationship between apo B and apo E gene polymorphisms in lung cancer.

Material and Method: This study was conducted in 100 lung cancer patients and 100 healthy controls. Polymorphism analysis was determined by PCR-reverse hybridization method.

Results: As a result, no differences were determined between lung cancer and apo B and apo E gene polymorphisms. But in small cell lung cancer and patient with metastasis, $\epsilon 4$ levels were higher ($p < 0.001$).

Conclusion: In conclusion it can be said there is no relation between apo B, apo E gene polymorphisms and lung cancer. $\epsilon 4$ allele higher in small cell lung cancer and patients with metastasis.

Key Words: Apolipoprotein B, apolipoprotein E, lung cancer, polymorphism

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Apo B	: Apolipoprotein B
Apo C	: Apolipoprotein C
Apo D	: Apolipoprotein D
Apo E	: Apolipoprotein E
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CM	: Şilomikron
CRC	: Kolorektal kanser
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
KHAK	: Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MI	: Miyokart İnfarktüsü
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik asit
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. VLDL, IDL HDL apo B ilişkisi.	6
Şekil 2.2. Apo E yapısının şematik gösterimi	8
Şekil 2.3. Apo E amino asit dizilimi.....	9
Şekil 2.4. Apo E'nin üç boyutlu yapısı.....	10
Şekil 2.5. Apo E izoformları ve LDL bağlanma bölgesi	12
Şekil 2.6. Yıllara göre erkek ve kadınlarda akciğer kanseri ölümleri	18
Şekil 3.1. Striplerde oluşan Wild Tip ve mutasyon bantları.....	32
Şekil 3.2. Strip değerlendirilmesine örnek	32

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Lipoproteinlerinin içeriği.....	4
Tablo 2.2. Apolipoproteinler ve bilinen görevleri	5
Tablo 2.3. Apo E izoform farklılıkları	11
Tablo 2.4. Malign akciğer tümörlerinde histolojik sınıflama	21
Tablo 2.5. Akciğer kanseri evrelemesi.....	24
Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan cihaz ve malzemeler.....	26
Tablo 3.2. Kullanılan kit ve kimyasal maddeler	27
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri	33
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda Apo E genotip dağılımları.....	34
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubundan ϵ 4 alleli görülme sıklığı.....	34
Tablo 4.4. KHAK ve KHDAK hastalarda Apo E genotip dağılımları.....	35
Tablo 4.5. KHAK ve KHDAK'lı hastalar ϵ 4 alleli görülme sıklığı	35
Tablo 4.6. Metastaz yapmış ve yapmamış olan akciğer kanserli hastalarda Apo E genotip dağılımları.....	36
Tablo 4.7. Akciğer kanserli hastalarda metastaz bulunma durumlarına göre ϵ 4 allel dağılımları.....	36

1. GİRİŞ

Apolipoproteinlerin önemli fizyolojik fonksiyonları vardır. Apolipoprotein B ve apolipoprotein E'nin bazı hastalıklarla olan ilişkileri belirlenmiştir. Apo E geninin 3 yaygın alleli vardır, bunlar; E2, E3 ve E4'tür. Bunlar da üç farklı izoform olan apo E2, apo E3 ve apo E4'ü kodlarlar. Apo E polimorfizmi kliniksel olarak anlamlıdır.¹

Apo E lipid transport ve metabolizmasında önemli rol oynamasının yanında neoplastik gelişim için potansiyel önemi olan; hücre çoğalması, immüno-regülasyon ve anjiyogenesis gibi farklı fonksiyonlara da sahiptir.² Apo E4'ün başta Alzheimer hastalığı olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi vardır.³ Apo E4 polimorfizmine sahip kişiler, apo E3 polimorfizmine sahip kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek kalp hastalığı riski taşımaktadırlar.⁴ E2 allelinin mide kanserinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.⁵ Düşük kolesterol seviyesinin kanser riskini artırdığı, dolayısıyla apo E2/apo E2 ve apo E2/apo E3 genotipli bireylerde düşük kolesterol seviyesi ile ilişkisinden olayı kanserde risk taşıyabileceği düşünülmektedir.⁶ Apo E yüksek afinite ile proteoglikan ve heparine bağlanır, böylelikle lenfositleri ve tümör hücrelerini içeren pek çok hücre tipinin proliferasyonunu inhibe eder. Apo E'nin antiproliferatif mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir.⁷

Akciğer kanseri, yirminci yüzyılın başlarında az görülen bir hastalık iken, sigara içme alışkanlığındaki artışla birlikte sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir.⁸ Sigara kullanımı başta olmak üzere hava kirliliği, mesleki faktörler, genetik yatkınlık, gibi bazı etkenler akciğer kanseri oluşumuna sebep olabilmektedir.⁹ Akciğer kanseri, klinik, tedavi ve prognoz özellikleri dikkate alınarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri mevcut durumun %80'ini oluşturmaktadır.¹⁰

Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda akciğer kanserli kişilerden oluşan hasta grubu ile sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda apolipoprotein B ve apolipoprotein E polimorfizmlerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipidler

Başlıca karbon ve hidrojen atomlarından oluşan lipidler, suda çözünmeyen ancak eter, kloroform ve aseton gibi organik çözücülerde çözünebilen biyomoleküllerdir. Karbon ve hidrojene oranla çok daha az miktarda bulunan oksijenin yanı sıra fosfor, azot ve kükürt ise ancak bazı lipid türlerinde bulunmaktadır. Organizmanın en önemli enerji kaynaklarını oluşturan lipidler enerjinin başlıca depolanma şeklidir. Hücre membranının önemli yapısal bileşenleri olan fosfolipidler ve steroller, uyarıların iletilmesinde görev yapmaktadır. Bazı lipid sınıfı bileşiklerin enzim kofaktörleri, elektron taşıyıcıları, ışık emici pigmentler, hidrofobik bağlayıcılar, emülsifiye edici bileşikler, hormonlar ve hücre içi haberciler gibi değişik fonksiyonları bulunmaktadır.¹¹

2.2. Lipoproteinler

Diyetle alınan ve emilen lipidler ile karaciğer ve apidoz dokuda sentezlenen lipidler, çeşitli dokular arasında kullanılmak ve depolanmak üzere taşınmaktadırlar. Suda çözünmedikleri için lipidlerin sulu ortam olan kan plazmasında taşınmaları lipoproteinlerle olmaktadır. Apolar (triacilgliserol ve kolesterol esterleri) ve amfipatik lipidler (fosfolipidler ve kolesterol) ile proteinlerin suda miçel şeklinde yapı oluşturmaları sonucu lipoproteinler ortaya çıkmaktadır.¹¹ Plazma lipoproteinleri lipidlerin ve spesifik proteinlerin (apolipoproteinler veya apoproteinler) sferik makromoleküler komplekslerdir. Lipoproteinlerin partikülleri şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) şeklinde sınıflandırılır. Bu lipoprotein partiküllerin lipid

ve protein kompozisyonları, büyüklükleri ve dansiteleri birbirinden farklıdır.¹²

Lipoproteinler, lipid içerikleri ve oranları Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Lipoproteinlerinin İçeriği

Lipoproteinler	Kaynak	Protein Oranı (%)	Lipid Oranı (%)	Lipid içeriği	Apolipoprotein
Şilomikron	Barsak	1–2	98–99	Triaçilgliserol	A-I, A-II, A-IV B-48, C-I, C-II C-III, E
Şilomikron Kalıntıları	Şilomikron	6–8	92–94	Triaçilgliserol fosfolipid kolesterol	B-48, E
VLDL	Karaciğer barsak	7–10	90–93	Triaçilgliserol	B-100, C-I, C-II C-III
IDL	VLDL	11	89	Triaçilgliserol kolesterol	B-100, E
LDL	VLDL	21	79	Kolesterol	B-100
HDL	Karaciğer Barsak VLDL Silomikron	32	68	Fosfolipid Kolesterol	A-I, A-II, A-IV C-I, C-II, C-III D, E

2.3. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler lipoproteinlerin protein bileşenleridir. Lipoproteinlerin her bir sınıfı sentez noktasıyla, lipit bileşimiyle ve apolipoprotein içeriğiyle saptanan özgül bir işleve sahiptir. İnsan plazmasındaki lipoproteinlerde en az dokuz farklı apolipoprotein bulunur.¹³ Apolipoproteinlerin önemli fizyolojik fonksiyonları vardır. Apolipoproteinler ve görevleri Tablo 2.2.'de gösterilmiştir. Apolipoproteinler lipoproteinlerin metabolik yollarında önemli enzimlerin aktivasyonu, lipoprotein kompleksinin yapısal bütünlüğünü koruma, özgün hücre yüzeyi reseptörlerinin tanınması ve lipoproteinlerin hücre içine alınmaları gibi işlevleri vardır.¹⁴

Tablo 2.2 Apolipoproteinler ve Bilinen Görevleri

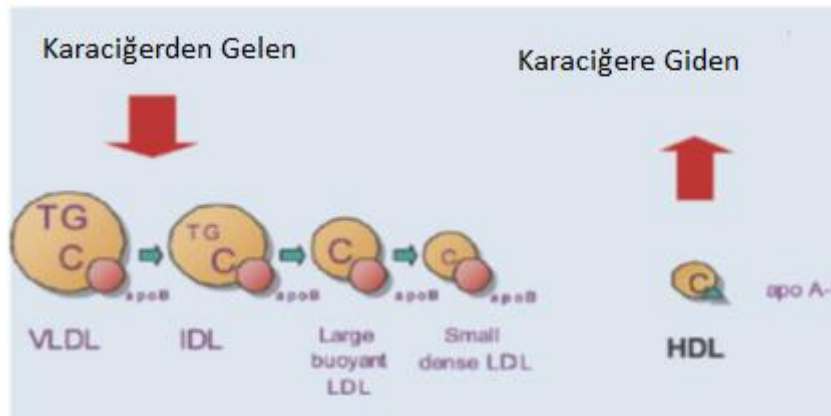
Apolipoprotein	Molekül Ağırlığı	Lipoprotein İçeriği	Kromozom	Diğer muhtemel fonksiyonu
A-I	29,016	HDL Silomikronlar	11	HDL'nin yapısına katılır, HDL ligandı, LCAT kofaktörü
A-II	17,400	HDL	1	HDL'nin yapısına katılır, HDL ligandı, LCAT kofaktörü. LPL ve HTGL aktivatörü
A-IV	46,000	VLDL HDL	11	HDL ligandı, LCAT aktivatörü
B-48	241,000	HDL, VLDL Silomikronlar	2	Silomikronların yapısına katılır.
B-100	513,000	HDL, VLDL	2	VLDL, IDL ve LDL'nin yapısına katılır. LDL reseptör ligandı.
C-I	7,600	Silomikronlar HDL, VLDL	19	LCTA ve LPL aktivatörü.
C-II	8,916	HDL, VLDL Silomikronlar	19	LCTA ve LPL aktivatörü.
C-III	8,750	HDL	11	LPL inhibitörü.
D	33,000	HDL	3	LCAT aktivatörü
E	34,000	VLDL, HDL	19	LRP ve B/E reseptörü ligandı. Doku remodelling, İmmün regulasyon, Hücre çoğalması
F	28,000	HDL, LDL	12	Kolesterol transportu

2.3.1. Apolipoprotein B

Apolipoprotein B'nin, insanda B100 ve B48 olmak üzere iki izoformu bulunur. ApoB100, karaciğerde üretilir ve apo B48 bağırsakta sentezlenir. Apo B VLDL, IDL ve LDL içinde bulunur. Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.¹⁵ Bu lipoprotein partiküllerinin her birinin içinde sadece bir apo B molekülü bulunur. Bu yüzden toplam apo B değeri potansiyel olarak aterojenik lipoproteinlerin toplam sayısını gösterir. Çoğu durumda apo B'nin %90'nı kanda LDL içinde bulunur.¹⁵⁻¹⁷

Apo B'yi kodlayan gen kromozom 2'nin kısa kolunda bulunmaktadır ve 29 ekzondan oluşmaktadır. Apo B100 gen kodu 4536 amino asitten oluşur ve 550 kDa'dur ve apo48 265 kDa'dur.^{18, 19} Apo B diyetle alınan triaçilgliserol ve serbest kolesterol ile kompleks oluşturur. Sonra şilomikron şeklinde sindirim kanalı lümeninden absorbe edilir. Daha sonra bu yapı dolaşımda ve karaciğerde metabolize olur. Apo B100; VLDL, IDL ve LDL'nin başlıca apoproteinidir. Apo B ve apo E reseptörü için ligand görevi yapar.^{15, 17}

Yüksek aterojeniteye sahip LDL ile apo B100 yakından ilişkili olup birlikte KAH için risk belirteçleridirler.²⁰ Serum apo B düzeyi yüksek bulunan bireylerde ateroskleroz gelişme potansiyeli artmış olduğundan, bu kişilerde fatal MI geçirme riski yüksek olarak tespit edilmiştir.^{17, 21} Bu sebeple LDL düzeyleriyle kıyaslandığında, plazma apo B düzeyi, apo B/apo A1 oranı kardiyovasküler hastalık riskinin tespitinde daha önemli bir göstergedir.¹⁷ Şekil 2.1.'de apo B'nin ve apo A1'in durumu gösterilmiştir.¹⁵



Şekil 2.1. VLDL, IDL HDL Apo B ilişkisi

VLDL, IDL, LDL içinde sadece bir apo B bulunmaktadır. Apo B aterojenik partiküllerin toplam sayısını gösterir. Yüksek apo B/apo A oranı yüksek kardiyovasküler riski gösterir.

2.3.2. Apolipoprotein E

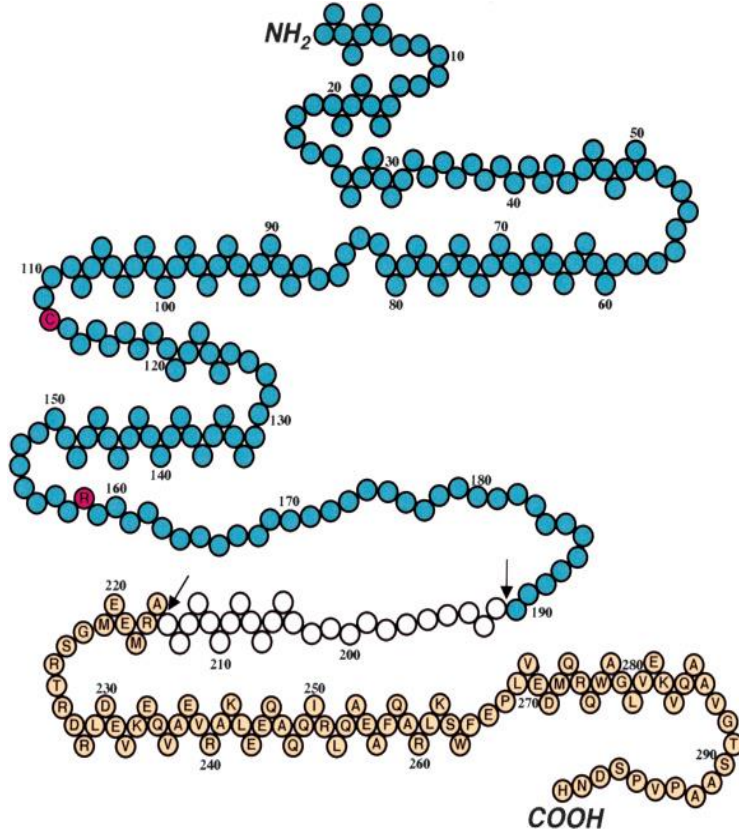
Apo E lipoprotein ve kolesterol metabolizmasında görev alır. Apo E lipoproteinlerin kalıntılarının plazmadan uzaklaştırılmasında etkili bir glikoproteindir. Şilomikron ve VLDL ile taşınan lipitlerin kalıntılarının plazmadan uzaklaştırılmasında ligand olarak fonksiyon görmektedir. Apo E içeren HDL, LDL reseptörüne bağlanarak plazmadan uzaklaştırabilmektedir.²²⁻²⁵ Apo E'nin 1970'li yıllarda VLDL, şilomikron gibi trigliseridden zengin lipoproteinlerin yapısında bulunduğu keşfedilmiş, sonra da kolesterol metabolizmasında önemli bir yeri olduğu bulunmuştur.²³

2.3.2.1. Apolipoprotein E'nin Vücutta Dağılımı

Apo E'nin normal plazma aralığı 3-7 mg/dL'dir. Plazma apo E miktarının 2/3 kadarı karaciğer kaynaklıdır, ikinci üretim yeri ise beyindir ve beyin omurilik sıvısının (BOS) majör apolipoproteinini oluşturmaktadır. BOS' da kolesterol transportundan apo E'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca akciğer, düz kas hücreleri, dalak, böbrek, over, gonadlar ve adrenal bez apo E'nin sentezlendiği diğer dokulardır.²⁶⁻²⁹

2.3.2.2. Apolipoprotein E'nin Moleküler Yapısı

Apo E karboksi uç kısmı ve amino uç kısmı olmak üzere iki yapısal kısımdan oluşur.³⁰ Amino ucu ve karboksi ucu Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.³¹ Reseptör bağlama bölgelerini bulunduran amino ucu 1-191 arası amino asit içerir lizin ve arjinince zengindir ve 22 kDa'dur. Bağlanma bölgeleri 136.-150. amino asitler arasında bulunmaktadır.²⁹ 225.-299. arası amino asit içeren ve apo E'yi lipoproteinlere bağlayan önemli lipid bağlama belirleyicilerini taşıyan karboksil ucu ise 10 kDa'dur.³² LDL reseptör bağlama bölgesi (136.-150. aa) heliks 4'de bulunur.³³ Apo E'nin asıl lipoprotein bağlama unsurları karboksi uç kısmın 244.-272. amino asitlerinde bulunmaktadır.³⁴ Apo E'nin amino asit dizilimi Şekil 3'de gösterilmiştir.³⁵



Şekil 2.2. Apo E yapısının şematik gösterimi. Sistin ve arginin 112. ve 158. pozisyonadılar, Apo E polimorfizminden sorumludurlar ve kırmızı ile gösterilmektedirler. Yarılanma bölgeleri oklarla gösterilmektedir. N-Terminal ucu mavi ile gösterilirken, C-terminal ucu sarı ile gösterilmektedir.

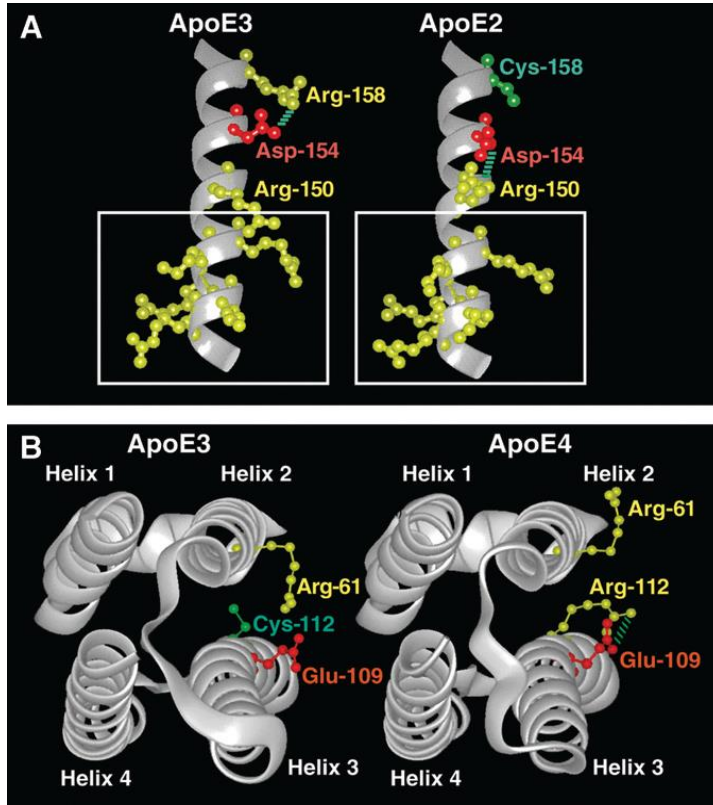
H2N-Lys-Val-Glu-Gln-Ala-Val-Glu-Thr-Glu-Pro-Glu-Pro - Glu - Leu - Arg - Gln - Gln-Thr-Glu - Trp - Gln-Ser-Gly-Gln-Arg-Trp-Glu-Leu-Ala-Leu-Gly-Arg-Phe-Trp-Asp-Tyr-Leu-Arg-Trp-Val-Gln-Thr-Leu-Ser-Glu-Gln-Val-Gln-Glu-Glu-Leu-Leu-Ser-Ser-Gln-Val-Thr-Gln-Glu -Leu-Arg-Ala-Leu-Met-Asp- Glu - Thr-Met-Lys-Glu-Leu-Lys-Ala-Tyr-Lys-Ser-Glu-Leu-Glu-Glu-Gln-Leu-Thr-Pro-Val-Ala-Glu-Glu-Thr-Arg-Ala-Arg-Leu-Ser-Lys-Glu-Leu-Gln-Ala-Ala-Gln-Ala-Arg-Leu-Gly-Ala-Asp-Met-Glu-Asp-Val-Cys(112.aa)-Gly-Arg-Leu-Val-Gln-Thr--Arg-Gly-Glu-Val-Gln-Ala-Met-Leu-Gly-Gln-Ser-Thr-Glu-Glu-Leu-Arg-Val-Arg-Leu-Ala-Ser-His-Leu-Arg-Lys-Leu-Arg-Lys-Arg-Leu-Leu-Arg-Asp-Ala-Asp-Asp-Leu-Gln-Lys-Cys(158.aa)-Leu-Ala-Val-Tyr-Gln-Ala-Gly-Ala-Arg-Glu-Gly-Ala-Glu-Arg-Gly-Leu-Ser-Ala-Ile-Arg-Glu-Arg-Leu-Gly-Pro-Leu-Val-Glu-Gln-Gly-Arg-Val-Arg-Ala-Ala-Thr-Val-Gly-Ser-Leu-Ala-Gly-Gln-Pro-Leu-Gln-Glu-Arg-Ala-Gln-Ala-Trp-Gly-Glu-Arg-Leu-Arg-Ala-Arg-Met-Glu-Glu-Met-Gly-Ser-Arg-Thr-Arg-Asp-Arg-Leu-Asp-Glu-Val-Lys-Glu-Gln-Val-Ala-Glu-Val-Arg-Ala-Lys-Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Gln-Gln-Ile-Arg-Leu-Gln-Ala-Glu-Ala-Phe-Gln-Ala-Arg-Leu-Lys-Ser-Trp-Phe-Glu-Pro-Leu-Val-Glu-Asp-Met-Gln-Arg-Gln-Trp-Ala-Gly-Leu-Val-Glu-Lys-Val-Gln-Ala-Ala-Val-Gly-Thr-Ser-Ala-Ala-Pro-Val-Pro-Ser-Asp-Asn-His-COOH

Şekil 2.3. Apo E Amino Asit Dizilimi

Karboksi uç kısmının yapısı bilinmemektedir fakat çoğunlukla α -heliks olduğu tahmin edilmektedir.³⁶ Amino uç kısmının lipidsiz çözeltilerdeki üç boyutlu yapısı x-ray kristalografi çalışmalarıyla belirlenmiştir. 19, 28, 36, 35 aminoasit içeren dört heliksli demet olduğu anlaşılmıştır. Anti paralel tarzda düzenlenmiştir ve heliks 1 heliks 2 ile, heliks 3 de heliks 4 ile çift oluşturmaktadır. Hidrofobik yüzleri demetin iç kısmına bakmaktadır.³⁷

Apo E'nin apo E2, apo E3 ve apo E4 olmak üzere 3 önemli izoformu vardır. Şekil 2.4.'de izoform farklılıkları 3 boyutlu yapısıyla gösterilmiştir. Bu izoformlar 112. ve 158. pozisyonlar bakımından farklılık gösterir. En yaygın izoform olan apo E3 sırasıyla sistein ve arjinin içerir. Fakat apo E2 bu pozisyonlarda iki sistein içerirken, apo E4 iki arjinin içerir.¹ 112. pozisyonadaki amino asit, arjinin yan zincirinin üç boyutlu yapısını etkilemektedir.³⁴ Apo E4'de 112. sırada bulunan arjinin, 61. Amino asit olan arjinin yan zincirinin, dört heliksli demetten öteye doğru yönelmesine yol açmaktadır. Yan zincirin konumundaki farklılık ile apo E4'deki arjinin 61, 255. pozisyonadaki glutamik asit ile etkileşime girerek muhtemelen tuz köprüsü oluşturmaktadır.³⁸

Pozisyon 158’de bir arjinin amino asitinin sistein ile yer değiştirmesinin, aspartik asit 154 ve arjinin 158 arasındaki bir tuz köprüsü oluşumunu ortadan kaldırdığı ve arjinin 150 ile aspartik asit 154 arasında yeni bir köprü oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Böylelikle reseptör bağlanma bölgesinin üç boyutlu yapısı değişmektedir.³⁰ Tablo 2.3.’de izoform farklılıklarına sebep olan amino asitler gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Apo E'nin üçboyutlu yapısı izoform farklılıklarıyla gösterilmektedir. A: Kutu içinde helix 4'de yeniden tuz köprüsü düzenlemesi. B: Apo E'nin dört-helix sarmalının düzenlenmesi.

Tablo 2.3. Apo E İzofom Farklılıkları

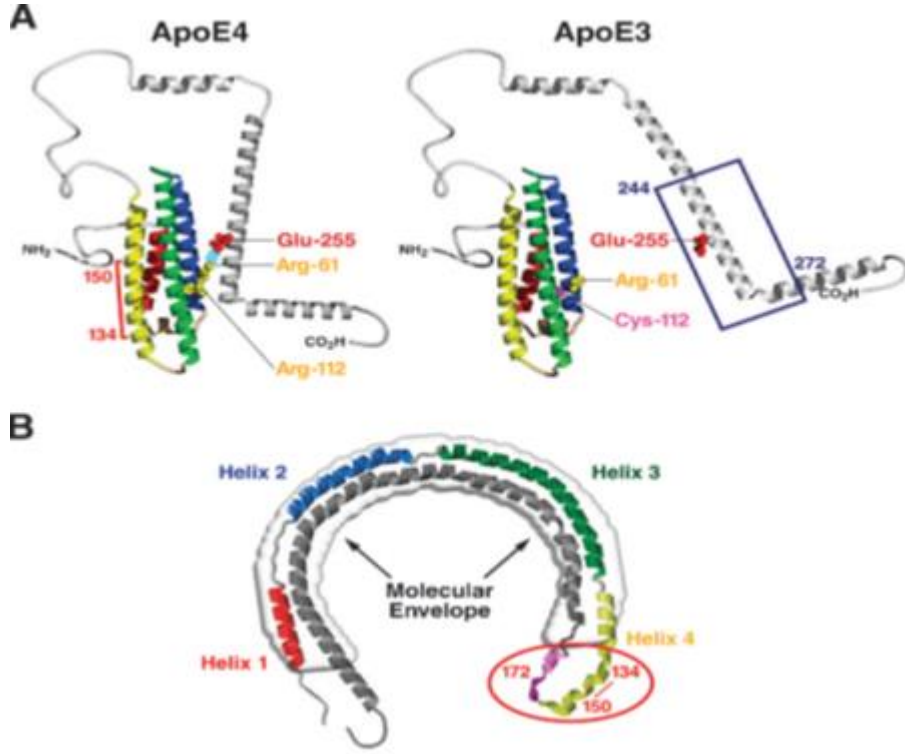
İzofom	112. amino asit	158. amino asit	LDL reseptör bağlama	Lipoprotein tercihi
E2	Sistein	Sistein	Düşük	HDL
E3	Sistein	Arginin	Yüksek	HDL
E4	Arginin	Arginin	Yüksek	VLDL, CM

2.3.2.3. Apolipoprotein E sentezi

Apo E geni dört exon ve üç introndan oluşur. Kromozon 19 üzerindeki 19q13.2 bölgesinde yer almaktadır. 3,6 kb uzunluğundadır ve 1163 nükleotidden oluşan bir mRNA'yı oluşturur. Burada ortaya çıkan primer translasyon ürünü, cotranslasyonel olarak bölünen 18 amino asitli sinyal peptidi içeren 317 amino asitli bir proteindir. Olgun protein plazmaya salgılandığında 299 amino asitten meydana gelir. Apo E geninin düzenlenmesi oldukça karmaşıktır. Çeşitli organların değişik hücre türlerindeki Apo E oluşumunu özgül olarak düzenleyen 5' ve 3' bölgeler bulunmaktadır.^{39, 40}

2.3.2.4. Apolipoprotein E'nin Lipoprotein Metabolizmasındaki Rolü

Apo E lipoprotein metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Lipoproteinlerin reseptörlerine bağlanmasında ligand görevi yapmaktadır. Ligand bağlanma bölgesi Şekil 2.5.'de gösterilmiştir. Apo E, VLDL'nin bir parçası olarak karaciğerden sentezlenir ve plazmada şilomikronların yapısına taşınır. Şilomikronlar kapillerde apo E'den zengin hale gelir. Şilomikronlar lipoprotein lipaz'ın etkisiyle de trigliserid içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı şilomikron kalıntılarına dönüşürler. Apo E besinsel trigliserid ve şilomikronların ve endojen trigliserid ve VLDL'nin metabolizmasında görev alır. Bu yapıların şilomikron kalıntıları aracılığı ile karaciğere veya VLDL ve kalıntıları aracılığı ile ekstrahepatik hücrelere dağıtılmasında rol alır.^{23, 35, 41, 42}



Şekil 2.5. Apo E İzoformları ve LDL Bağlanma Bölgesi

Apo E lipoprotein metabolizmasını, reseptöre bağlanma özelliği dışındaki etkileri ile de etkiler. Lipoproteinlerdeki trigliseridlerin lipazlar tarafından yıkılması lipoproteinlerin yüzeyindeki apo E birikimi ile belirgin olarak yavaşlatır.⁴³⁻⁴⁶ Tüm apo E izoformları trigliseridlerin hidrolize olmasını inhibe edebilse de, lipoproteinlerde bulunan apo E miktarına bağlı izoforma özgü farklılıklar görülür. Karaciğerde artan apo E sentezi ve salınımı veya plazmada apo E birikimi, artan VLDL sentezi ve salınımı ile ilişkili olduğundan; apo E, plazma trigliserid ve VLDL seviyelerini doğrudan da etkileyebilmektedir.^{44, 47, 48}

Apo E, HDL alt sınıflarının bir parçası olarak da, hücrelerden kolesterol çıkışı ve girişini etkilemektedir (ters kolesterol taşınması). Ters kolesterol taşınmasında, hücrelerdeki fazla kolesterol atılım için karaciğere taşınır. Apo E, HDL alt sınıflarının yapısına katıldıktan sonra karaciğere kolesterol taşınması için ligand görevi görür.

HDL' deki fazla kolesterol, kolesterol ester transfer proteini ile trigliseridden zengin lipoproteinler ve LDL'ye taşınarak karaciğere taşınır.^{49, 50}

Apo E, apo B100 ve apo C içeren VLDL' ler, şilomikron metabolizmasında olduğu gibi lipoprotein lipaz enziminin etkisiyle VLDL kalıntıları oluşturur. Bu kalıntılar apo E miktarına bağlı olarak iki yol izleyebilir. Birincisi; daha küçük olan ve daha az apo E içeren IDL molekülleri LDL' ye dönüşürler. İkincisi; karaciğerde hücre içine alınırlar. Bu iki olayda da reseptörler ile olan ilişkide apo E aracılık eder.^{25, 28}

Kolesterole gereksinimi olan hücreler fazla miktarda LDL reseptörü sentezleyerek, fazla kolesterol içeren hücrelerden salınan kolesterol-apo E lipit komplekslerini LDL reseptörü aracılığıyla hücre içine almaktadır.^{23, 51}

Apo E'nin nöronal hasar sonrası onarımı etkilemektedir. Artmış mikroglial aktivasyon MS'deki demyelinizasyonun temel özelliğidir ve APO E ε4 gen ürününün MS ve Alzheimer'da artmış mikroglial aktivasyonun belirleyicisi olduğu belirlenmiştir.⁵²

2.3.2.5. Apolipoprotein E Polimorfizmi

Apo E3 izoformu en sık görülen izoform olduğundan normal tip olarak kabul edilirken, daha az görülen E2 ve E4 varyant tipler olarak değerlendirilmektedir. İzofom farklılıklarına sebep olan amino asit farklılıkları reseptöre bağlanma iyonik etkileşimi değiştirdiğinden reseptöre olan ilgi de değişmektedir. İki nedenle apo E polimorfizmi gerçekleşmektedir. Birincisi proteinin sentezinden sonra, 194. pozisyondaki treonine sialik asitin eklenmesi sonucu glikozilasyon gerçekleşmesiyle oluşan post-translasyonel polimorfizmdir. İkincisi; genetik polimorfizmdir. APO E gen lokusu polimorfiktir. Sık görülen üç homozigot (E2/E2, E3/E3, E4/E4) ve üç heterozigot (E2/E3, E2/E4, E3/E4)

fenotipin ortaya çıkışından $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$ allelleri sorumludur. Bu üç allelin protein ürünü apo E2, E3 ve E4 olmak üzere üç majör apo E izoformu oluşmaktadır.⁵³

2.3.2.6. Apolipoprotein E Polimorfizminin Lipid Düzeyleri Üzerine Etkisi

Apo E'nin plazma lipidleri üzerindeki rolünü esas alan toplum çalışmaları, izoformlara özgü önemli etkileri ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar, apo E3'ün serum lipid seviyelerindeki değişkenliklere çok az katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık apo E2 ve apo E4'ün serum lipid ve lipoprotein seviyeleri üzerinde önemli etkileri vardır. Apo E4 izoformu içeren şilomikronların ve VLDL kalıntılarının reseptöre bağlanma aktiviteleri yüksektir ve karaciğer tarafından daha hızlı hücre içine alınır. VLDL kalıntılarının LDL' ye dönüşüm hızı apo E4 izoformu içerenlerde yüksek oranda artmaktadır. Böylece LDL düzeyi yüksek olurken şilomikron ve VLDL kalıntılarının düzeyi düşük olmaktadır. Apo E2 izoformunun reseptöre bağlanma hızı düşük olduğundan katabolizmaları daha yavaştır. E2 formu içeren VLDL' lerin LDL' ye dönüşüm hızı yavaştır. E2 izoformuna sahip bireylerde LDL düzeyleri düşük olurken, şilomikron ve VLDL kalıntılarının düzeyleri daha yüksektir.^{54, 55}

2.3.2.7. Apolipoprotein E ve Alzheimer Hastalığı

Apo E4'ün başta Alzheimer hastalığı olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisi vardır.³ $\epsilon 4$ alleli Alzheimer gelişiminde temel risk faktörü, $\epsilon 2$ alleli ise Alzheimer için koruyucu özellik taşıdığı görünmektedir. Apo E4 Alzheimer hastalığı için önemli bir risk faktörü olup hastalık için gözlenen genetik değişkenliğin büyük bir bölümünü açıklamaktadır. $\epsilon 4$ alleli varlığı sadece riski arttırmaz, aynı zamanda hastalığın ortaya çıkma yaşını da düşürür.⁵⁶

2.3.2.8. Apolipoprotein E4 Ve Artmış Kalp Hastalığı Riski

Apo E4 polimorfizmine sahip kişiler, apo E3 polimorfizmine sahip kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek kalp hastalığı riski taşımaktadırlar. Apo E4 ciddi kalp hastalığı riski oluştururken, en yararlı apo E izoformu apo E2'dir. Normolipidemik toplumda yapılan bir çalışmada apo E4'ün; artmış total ve LDL-kolesterol, artmış apo B ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar apo E4'ün hem hiperlipidemik hem de kalp hastalığı olanlarda normalden fazla saptandığını göstermektedir.^{4, 54, 57-59}

2.3.2.9. Apolipoprotein E ve Kanser

Apo E lipid transport ve metabolizmasındaki görevlerinin yanında hücre çoğalması, immünoregulasyon ve anjiyogenesis gibi farklı fonksiyonlara da sahiptir.² Apo E lenfositleri, düz kas hücreleri, endotelial hücreleri ve tümör hücrelerini içeren pek çok hücre tipinin proliferasyonunu yüksek afinite ile proteoglikan ve heparine bağlanarak inhibe eder.⁷ E2 genotipli bireylerde kolesterol seviyesi düşüktür. Düşük kolesterol seviyesinin kanser riskini artırdığı bilinmektedir, bu yüzden E2 genotipinin kanser için risk taşıyabileceği görüşü ileri sürülmüştür.⁶⁰

Apo E E4 allelini taşıyan bireylerde kolesterolün intestinal absorpsiyonunda artış ve deoksikolik asitin safra salınımında düşüş gözlenir. Luminal kolesterol iletimi ve fecal safra asit seviyesindeki değişimler, proksimal adenomalar ve kanserlerle Apo E E4 alleli arasındaki olası koruyucu ilişki altındaki biyolojik mekanizmayı açıklamakta kullanılmaktadır.⁶¹ Apo E polimorfizmi ve kolorektal kanser (CRC) riski arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda Apo E geninin E4 allelinin varlığının proksimal kolonda adenom ve karsinom (distal olanlarda değil) gelişimine karşı koruyucu rolü olduğu düşünülmektedir.⁶² Apo E E4 alleleline sahip bireylerde safra asidinin üretiminde bir azalmanın gözlenmesi bu durumun açıklanmasında kullanılmaktadır. Başka bir

çalışmada ise Apo E genotipleri, serum lipidleri ve kolorektal adenomalar arasındaki ilişki incelenmiş, Apo E ϵ 4 alleli taşıyanlar arasında proksimal kolon adenoma riskini azalması yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Distal adenomalar kontrollerle karşılaştırıldığında serum trigliserid konsantrasyonunun özellikle ϵ 4 alleli olmayan alt gruplarda anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir.⁶¹ Yapılan çalışmalara göre; gastrointestinal sistemdeki makrofaj ve endokrin hücrelerinin Apo E'nin başlıca kaynağı olduğunu gösterilmiştir ve makrofaj kaynaklı Apo E'nin epitel integritesinde ve hücre büyümesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür.⁷

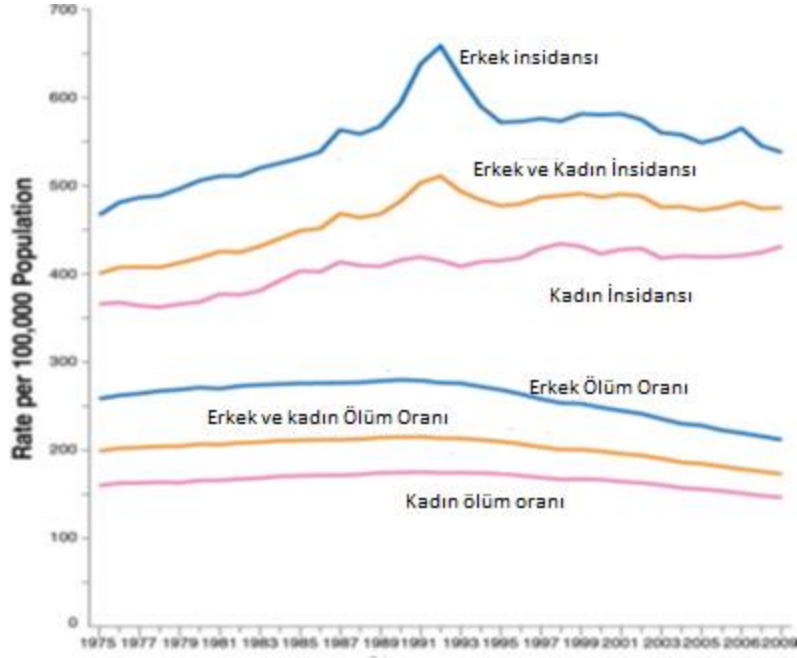
Apo E polimorfizminin CRC'deki muhtemel rolü halen açık değildir. Meme kanseri ve Apo E arasındaki ilişki; meme kanserli hastalarda ölçülen yükselmiş trigliserid seviyesi ile kurulmuştur. Apo E ϵ 4 trigliseridin temizlenmesini azaltarak total plazma trigliserid seviyesini yüksek tutmaktadır. Artmış trigliserid seviyesinin globulin bağlı seks hormonu seviyesinde azalma ile ilişkili olduğu bununda serbest estradiol seviyesini yükselterek meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir. Çalışmalarda yüksek trigliserid seviyesi ve meme kanseri arasında ki ilişkiyi ϵ 4 allelinin etkilediği gösterilmiştir.⁶³ Benign meme kanserli ve benign prostat kanserli hastalarla yapılan çalışmalarda; Apo E allelik frekanslarının meme, benign meme ve kontrol grupları arasında anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Prostat kanserli gruplar, benign prostatlı gruplar ve kontroller arasında da allelik frekans bakımından bir değişim gözlenmemiştir.⁶⁴ Apo E'nin meme kanseri üzerine olan etkisini hücre proliferasyonu ve kliniksel sonuçları açısından inceleyen bir çalışmaya göre de; Apo E'nin tümör büyüme oranını ve kliniksel sonuçları etkilemediği gösterilmiştir.⁶⁵ İleri yaştaki Apo E ϵ 4 taşıyan merkezi sinir sistemi neoplastımlı hastalarda nispeten hastalığın daha iyi seyrettiği gözlenmiştir.⁶⁶

2.4. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser kaynaklı ölümlerin başlıca sebebidir. Akciğer kanseri dünya genelinde erkeklerde sık görülen bir kanser türüdür. Kadınlarda ise akciğer kanseri son yıllarda artış gösterme eğilimindedir. İki ana tipi vardır: küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK). KHDAK'lar tüm akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturur. Cerrahi yöntemlerdeki yeniliklere, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmelere rağmen, akciğer kanserinin sağkalım süresi %16'dır.^{67, 68}

2.4.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri erkeklerde görülen kanser türleri arasında ilk sırada yer almaktadır, yeni kanser vakalarının %17'sini ve kanser sebepli ölümlerin %23'ünü oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda akciğer kanserinden kaynaklı ölümlerde artış vardır. Akciğer kanseri kaynaklı ölüm oranı %11'dir.⁶⁹ Yaklaşık olarak her yıl 1.200.000 kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü bilinmektedir.⁷⁰ Akciğer kanseri erkeklerde 2008 yılında tüm dünyada en çok teşhisi konulan ve en çok ölüme sebep olan kanser türü olmuştur. Kadınlarda ise en sık teşhisi konulan dördüncü kanser türü olmuştur ve kanser sebepli ölümlerin ikinci sırasında yer almıştır.⁶⁹ Şekil 2.6.' da yıllara göre kadın ve erkeklerden akciğer kanserine yakalanma ve akciğer kanserinden ölme oranları gösterilmiştir.⁷¹ Akciğer kanseri gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere oranla 2-5 kat daha fazla görülmektedir. 2013 yılında kadınlarda akciğer kanseri sebepli ölümlerin tüm kanser ölümlerinin %26'sını, erkeklerde ise %28'ini oluşturacağı tahmin edilmektedir.⁷¹



Şekil 2.6. Yıllara Göre Erkek ve Kadınlarda Akciğer Kanseri Ölümleri

2.4.2. Etiyoloji

2.4.2.1. Sigara

Akciğer kanserlerinin %80-90'ı, sigara içenlerde ortaya çıkmaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanseri gelişim riski, hiç sigara içmemiş kişilere göre 10-65 kat artmaktadır. Pasif sigara içicilerinde ise normal popülasyona göre bu riskin % 20 arttığı bilinmektedir.⁷² Sigara dumanına maruz kalan dokularda çeşitli morfolojik değişiklikler ve DNA hasarı meydana gelir. DNA'daki bu hasar neoplastik süreci tetikler. Bu aşamadaki değişiklikler erken lezyonlardır ve geri dönüşümlü olabilir. Neoplastik sürecin başladığı hücrelerde çeşitli antijenler salgılanır ve hücre proliferasyonu ve tümöral oluşum ile sonlanan bir süreç ortaya çıkar. Bu süreçte kişiye ait genetik faktörler de önemli rol oynar.⁷³

Sigara; karsinojenler, kokarsinojenler ve tümör promotörleri olmak üzere binlerce substrat içerir. Sigara dumanındaki majör karsinojenler; polisiklik

hidrokarbonlar, aromatik aminler, nitrozaminler, piridin alkaloidler ve radyoaktif bileşenlerdir. Bunların içinde nitrozamin 4-(metilnitrozamin)-1-(3 piridil)-1-butanon (NNK) en potent ve mutajen karsinojendir ve nikotinin nitrozasyonundan oluşur. Sigaradaki substratlar, DNA'da doğrudan hasar oluşturabilecekleri gibi, enzimler tarafından aktif metabolitlerine dönüşerek de etki gösterebilirler. Kokarsinojenlerin ve tümör promotorlarının da kanser gelişiminde önemli rol oynadığı ortaya konmuştur.⁷⁴

Sigaranın bırakılması 5. yıldan itibaren riski azaltır. Vaka kontrollü çalışmalar sigara bırakılmasını takip eden 15. yıldan itibaren bu kişilerde, riskin halen içenlere göre %80 – 90 olarak azaldığını göstermiştir.^{75,76}

2.4.2.2. Hava Kirliliği

Hava kirliliğinin akciğer kanseri riskini arttırdığı çalışmalarla belirlenmiştir. Özellikle sigara kullanımı ve mesleki maruziyetle birlikte hava kirliliği akciğer kanseri riskini artırmaktadır.^{77 78} Ayrıca kentlerde yaşayan kişilerde akciğer kanseri mortalitesi kırsal alanda yaşayanlara kıyasla %30-40 daha fazladır. Dizel partikülleri, karbon ve sigara dumanı gen promotor bölgelerinde metilasyonu artırarak, poliaromatik hidrokarbonlar DNA hasarına yol açarak akciğer kanseri riski olasılığını artırmaktadır.⁷⁹

2.4.2.3. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar akciğer kanserinde aile öyküsünün önemli olabileceğini de vurgulamaktadır. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri bulunan bireylerde akciğer kanseri riski artmaktadır. Akciğer kanserinin sigara içenlerin %10-20 sinde gelişmesi genetik yatkınlığa işaret etmektedir. Akciğer kanserli hastaların hem sigara içmeyen hem de sigara içen akrabalarında akciğer kanseri riski 2,5 kat artmıştır.^{80,81}

2.4.2.4. Mesleki Faktörler

Radonun yeraltı maden işçilerinde akciğer kanserine sebep olduğunun tanımlanması muhtemelen akciğer kanseri için bildirilen ilk mesleki faktördür.⁸² Asbest, krom, polisiklik aromatik hidrokarbon, nikel, klorometil eter mesleki karsinojenlerdir.⁸³ Radona maruz kalanların sigara içmeleri halinde akciğer kanseri geliştirme riski daha da artmaktadır.⁸³

2.4.2.5. Diyet

Kanser ve diyet üstüne yapılan çoğu araştırmada yüksek miktarda antioksidan içeren besinlerin tüketilmesinin DNA hasarını azaltacağı ve kansere karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir.⁸³ 2000'li yıllardan beri yapılan çalışmalar yüksek miktarda meyve ve sebze tüketen bireylerin, tüketmeyen bireylere oranla daha düşük akciğer kanseri riskine sahip olduğunu göstermiştir.⁸³

2.5. Akciğer Kanserinin Sınıflandırması

Akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana grup olarak incelenmektedir.⁸⁴

2.5.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Histolojik olarak tüm akciğer kanseri tipleri epitel kökenlidir ve iki alt gruba ayrılmaktadır. KHAK tüm akciğer kanseri hastalarının yaklaşık olarak %15-20'sini oluşturmaktadır.⁸⁵ Küçük hücreli karsinom nöroendokrin hücrelerden köken almakta ve bu yönde farklılaşma göstermektedir. Diğer histolojik türlere göre daha hızlı seyrederek erken metastazlara yol açmaktadır.⁸⁶

2.5.2. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

KHDAK ise akciğer kanserlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. Küçük hücreli olmayan herhangi bir malign epitelyal akciğer tümörü olarak tanımlanmaktadır.⁸⁷

Tablo 2.4. Malign Akciğer Tümörlerinde Histolojik Sınıflama

Malign epitelyal Tümörler	Mezenkimal tümörler
Skvamöz hücreli karsinom <ul style="list-style-type: none">• papiller• berrak hücreli• küçük hücreli• bazaloid	<ul style="list-style-type: none">• epiteloid hemanjiyotelyom• anjiosarkom• plöropulmoner blastom• kondrom• konjenital peribronşiyal myofibroblastik tümör
Küçük hücreli karsinom <ul style="list-style-type: none">• kombine küçük hücreli karsinom	<ul style="list-style-type: none">• diffüz pulmoner lenfanjiomatoz• inflamatuvar myofibroblastik tümör• lenfanjioleiomyomatozis• snovyal sarkom• pulmoner arteriyal sarkom• pulmoner ven sarkomu
Adenokarsinom <ul style="list-style-type: none">• adenokarsinom, mikst subtip• asiner adenokarsinom• papiller adenokarsinom• bronkioloalveolar adenokarsinom	Benign Epitelyal Tümörler
Nonmüsinöz	Papillomlar
Müsinöz	<ul style="list-style-type: none">• skuamöz hücreli papillom ekzofitik/düz• glandüler papillom• skuamöz hücreli ve glandüler mikst karsinom
Müsinöz ve nonmüsinöz karışık, ara <ul style="list-style-type: none">• müsin üreten solid adenokarsinom	Adenomlar
Fetal adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none">• alveolar adenom• papiller adenom• salgı bezi adenom tipleri<ul style="list-style-type: none">• mukoz bez adenomu• pleomorfik adenom• diğerleri
Müsinöz (kolloid) adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none">• müsinöz kistadenom
Müsinöz kistadenokarsinom	Lenfoproliferatif Tümörler
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	<ul style="list-style-type: none">• MALT tip mantle zon B hücreli lenfoma• Diffüz büyük B hücreli lenfoma• Lenfomatoid granülomatoz• blastom Langerhans hücreli histiositoz
Berrak hücreli adenokarsinom	Diğer Tümörler
Büyük hücreli karsinom <ul style="list-style-type: none">• büyük hücreli nöroendokrin karsinom	<ul style="list-style-type: none">• Hamartom• Sklerozan hemanjiom• Berrak hücreli tümör• Germ hücreli tümörler
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom <ul style="list-style-type: none">• bazaloid karsinom• lenfoepitelyoma benzeri karsinom• berrak hücreli karsinom• rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom	<ul style="list-style-type: none">• teratom, matür• immatür• diğer germ hücreli tümörler
Adenoskuamöz karsinom	<ul style="list-style-type: none">• Intrapulmoner timoma• Melanom
Sarkomatoid karsinom <ul style="list-style-type: none">• pleomorfik karsinom• işsi hücreli karsinom• dev hücreli karsinom• karsinosarkom• pulmoner	Metastatik Tümörler
Karsinoid tümör <ul style="list-style-type: none">• tipik karsinoid• atipik karsinoid	
Salgı bezi tümörleri <ul style="list-style-type: none">• mukoepidermoid karsinom• adenoid kistik karsinom• epitelyal-myoepitelyal karsinom	
Preinvaziv lezyonlar <ul style="list-style-type: none">• skuamöz karsinom in situ• atipik adenomatöz hiperplazi• diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

2.6. Akciğer Kanserinde Evreleme

Akciğer kanserinde evreleme uygulanacak tedavinin belirlenmesi ve hastaların evrelerine göre hastaların prognozlarının belirlenmesi için önemlidir.⁸⁸ Günümüzde akciğer kanseri evrelendirmesinde kullanılan TNM evreleme sistemi AJCC (American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union Internationale Contre le Cancer) tarafından 1997'de düzenlenen ve 2002'de yayınlanan 6. evreleme sisteminin revize edilen şekli olan ve 2009'da yayınlanan 7. evreleme sistemidir.

Tablo 2.5. Akciğer Kanseri Evrelemesi

PRİMER TÜMÖR (T)	
Tx	Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin saptanmasına karşın bronkoskopi ya da görüntüleme yöntemleri ile tümörün gösterilememesi
T0	Primer tümör belirtisi yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	En geniş çapı ≤ 3 cm, akciğer ve visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör T1a: tümör çapı ≤ 2 cm T1b: tümör çapı >2 cm ve ≤ 3 cm
T2	Tümörün en geniş çapı > 3 cm ve ≤ 7 cm veya ana bronşa invaze fakat ana karinaya uzaklığı ≥ 2 cm veya visseral plevra invazyonu var veya hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni var ise T2a: tümör çapı > 3 cm ve ≤ 5 cm T2b: tümör çapı > 5 cm ve ≤ 7 cm
T3	Tümör çapı > 7 cm veya tümörün herhangi bir büyüklükte olup göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan birine direkt invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın olup karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün bir akciğeri kapsayacak atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör
T4	Tümörün herhangi bir büyüklükte olup mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, özafagus, vertebral kolon, karina gibi yapılardan birini invaze etmesi veya malign plevral ya da perikardial efüzyon ile birlikte olan tümör ya da tümörle aynı lob içinde olan satellit nodül ya da nodüller
BÖLGESEL LENF BEZLERİ (N)	
Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz
N3	Karşı taraf mediastinal ve/veya hiler, aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezlerine metastaz
UZAK METASTAZ (M)	
Mx	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var(tümörün olduğu lob dışındaki nodüller metastaz olarak değerlendirilir.) M1a: konturlateral lobda ayrılmış tümöral nodül, malign plevral veya perikardiyal efüzyon, plevral nodül varlığı M1b: uzak metastaz var

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü etik kurulu 08.05.2012 tarih ve 2012.2.56 numaralı kararı ile onay raporu alındıktan sonra başlanmıştır.

3.1. Materyal

3.1.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi

Çalışmamıza, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvurup patolojik ve radyolojik tetkiklerden sonra akciğer kanseri tanısı konmuş ve yatarak tedavi alan 100 akciğer kanserli hastayı (Erkek:78, Kadın:22) dahil ettik. Bu hasta grubunun akciğer kanseri sınıflandırılması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Hastaların sigara içme durumları, cinsiyetleri ve yaşları hasta dosyalarından temin edilmiştir.

3.1.2. Numunelerin Toplanması

Hasta ve sağlıklı kontrol grubundan bir kereye mahsus olmak üzere polimorfizm tespiti için 6 mL venöz kan alınarak 3'er mL olacak şekilde antikoagulan olarak EDTA ve sodyum sitrat içeren tüplere alıgotlandı. Alıgotlanan numuneler çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı.

3.1.3. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Alet/Cihaz	Marka
Derin Dondurucu (-80 °C), Derin Dondurucu (-20 °C)	Sanyo Ultra Low, Sanyo Electric Co Ltd, Arçelik, Türkiye
Spektrofotometre	Cecil CE 304 UV ve Beckman DU 500
Laminar Flow Kabin	Nüve LN 120, Türkiye
Mikrosantrifüj	Mikro 200 Hettich, Germany
Mikro Otomatik Pipetler	Eppendorf, Finnpiptette, Medispes plus
Termomikser	Thermomixer Comfort Eppendorf, Germany
Elektroforez Sistemleri -Tank	Biometra Agagel Midi
Translüminatör	Biometra BDA Digital
Güç Kaynağı	Biometra High Voltage Power Pack P30
Vorteks Yellov Line TTS2	IKA, USA
Farklı Boyutlarda Filtreli Pipet Uçları	Biosphere filter tips, Nümbrecht, Germany
PZR Tüpleri (DNAaz ve RNAaz free)	Axygen, Union City, USA
Pudrasız Tek Kullanımlık Eldivenler	Aldrich, Malasia
UV Küvetler	Plastbrand, Germany
Otoklav	Hmc-Hirayama, Japan.
Olympus BX51 floresan mikroskobu	Olympus Europa, Germany
Hassas Terazı	Denver Instrument, Germany
Saf Su Cihazı	Mes mp minipure, Türkiye
Su Banyosu	Kotterman, Germany
Magnetik Karıştırıcı	Fisher, USA ve Yellowline MSH Basic, Germany

Tablo 3.2. Kullanılan Kit ve Kimyasal Maddeler

Kimyasal Malzeme veya Reaktif Adı	Temin Edildiği Firma
CVD StripAssay A Kiti	ViennaLab Diagnostics
Lysis Solution	ViennaLab Diagnostics
GENXTRACT Resin	ViennaLab Diagnostics
Taq Dilution Buffer	ViennaLab Diagnostics
DNAT	ViennaLab Diagnostics
Typing Trays	ViennaLab Diagnostics
Test Strips	ViennaLab Diagnostics
Hybridization Buffer	ViennaLab Diagnostics
Wash Solution A	ViennaLab Diagnostics
Conjugate Solution	ViennaLab Diagnostics
Wash Solution B	ViennaLab Diagnostics
Color Developer	ViennaLab Diagnostics
EUROIMMUN Immunfluorescence test kiti	Euroimmun, Germany
Etanol (%96–100)	Merck
Agaroz	Sigma

3.2. Metotlar

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden apolipoprotein B ve apolipoprotein E tespiti yapıldı. Polimorfizm analizleri için ticari olarak elde edilen CVD stripAssay A kiti (Viennalab Diagnostics; Vienna, Austria) kullanıldı. Bu kitte polimorfizm analizi için üç aşama bulunmaktadır; DNA izolasyonu, biotinlenmiş primerlerin kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve amplifikasyon ve amplifikasyon ürünlerinin revers–hibridizasyonu.

3.2.1. Polimorfizm Analizi

3.2.1.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu için daha önce -80 °C’de depolanmış olan EDTA’lı venöz kan örnekleri kullanıldı. Çalışmaya başlamadan bir gün önce numuneler -20 °C’lik dolaba transfer edildi ve çalışma günü +4 °C’lik dolapta çözündü. Daha sonra numunelere sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı;

1. 100 µL tam kan örneği 1.5 mL ‘lik steril mikrotüplere alındı.
2. Numunelerin üzerine 1 mL lizis çözeltisi eklendi ve tüpün ağzı kapatılarak karıştırıldı, daha sonra 15 dk oda sıcaklığında bekletildi.
3. 3000 rpm (yaklaşık 1000 g) 5 dk santrifüj edildikten sonra üstteki süpernatant kısımdan 1 mL alınarak atıldı.
4. Tüpün altında kalan pellet kısmına 1 mL lizis çözeltisi eklenerek birkaç kez karıştırıldı
5. Karışım 12000 rpm’de 5 dk santrifüj edildi ve süpernatant kısmı atıldı.
6. Pellete 200 µL GEN^XTRACT resin çözeltisinden eklenerek 10 sn. vortekslendi.
7. 56 °C’de 20 dakika, 98 °C’de 20 dk inkübe ettikten sonra 12000 rpm de 5 dk santrifüj edildi. PZR’da kullanılacak DNA’yı içeren süpernatant PZR işlemine kadar 2-8 °C’de saklandı.

DNA Saflık Tayini ve Konsantrasyonunun Hesaplanması

DNA konsantrasyonları ve saflık dereceleri, quartz küvette, 195 µL saf su + 5 µL süpernatant olacak şekilde, 260 ve 280 nm dalga boylarında absorbans ölçümleri yapılarak belirlendi. A₂₆₀/A₂₈₀ oranının 1.7-1.8 olması PZR analizinde kullanılabilir saflık derecesi olarak kabul edildi. DNA konsantrasyonu formüle göre hesaplandı:

$$\text{DNA konsantrasyonu (ng/}\mu\text{L)} = A_{260} \times 50 \times \text{seyreltme faktörü}$$

3.2.1.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

PZR işleminde, termal siklus programı başlayıncaya kadar, tüm basamaklar buz üzerinde yapıldı ve PZR reaktifleri ile DNA örnekleri donmuş halde tutuldu. Taq Dilüsyon Buffer'de Taq DNA Polimeraz'ın taze bir dilüe örneği hazırlandı (0.2 U/ μ L). Amplifiye edilecek her bir örnek için bir reaksiyon tüpü, buz üzerine yerleştirildi.

PZR reaksiyon karışımı şu şekilde oluşturuldu:

- 15 μ L Amplifikasyon Mix
- 5 μ L dilüe Taq DNA Polimeraz (1 U DNA polimeraz + 4 mL dilüent)
- 5 μ L DNA Template

Thermocycler 94 $^{\circ}$ C'ye ısıtıldı. Reaksiyon tüpleri bölmelere yerleştirildi ve aşağıdaki PZR programı uygulandı:

- Pre-PZR : 94 $^{\circ}$ C/2 dakika
- Thermocycling: 94 $^{\circ}$ C/15 saniye, 58 $^{\circ}$ C/30 saniye, 72 $^{\circ}$ C/30 saniye (35 siklus)
- Final ekstansiyonu: 72 $^{\circ}$ C/3 dakika

Elde edilen amplifikasyon ürünleri 2-8 $^{\circ}$ C'de saklandı.

3.2.1.3. Amplifikasyon Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezinde Analizi

%3'lük agaroz jel hazırlandı. Mikrodalga fırında ısıtılarak hazırlanan agaroz jele, 0.5 μ g/mL olacak şekilde, etidyum bromür eklendi ve elektroforez tepsisine döküldü. Uygun dişli tarak jele yerleştirilerek 24 saat boyunca +4 $^{\circ}$ C'de tutuldu. Bu şekilde donması sağlanan jel, yükleme noktası (-) kutba yakın olacak biçimde elektroforez sistemine konuldu. $\frac{1}{2}$ x TBE (Tris, Borik asit, EDTA) tamponu, jelin üstünü kapatacak şekilde elektroforez tankına eklendi. 6X yükleme tamponu ile DNA belirteci ve amplifikasyon ürünleri jel üzerinde bulunan kuyucuklara sırası ile yerleştirildi. Sisteme 5 volt/cm voltaj, 2 saat boyunca verildi ve numuneler jel üzerinde yürütüldü.

3.2.1.4. Hibridizasyon

Hibridizasyon işleminden önce; su banyosunun su yüksekliği Typing Tray'ın yüksekliğinin yarısı olacak şekilde ayarlandı ve sıcaklık 45 °C'ye getirildi, daha sonra hibridizasyon tamponu ve yıkama çözeltisi A'nın sıcaklıkları 45 °C'ye getirildi böylece 2-8 °C'de oluşan presipitantların çözünmesi sağlandı. Test stripleri, renk oluşturucular yıkama çözeltisi B, DNAT ve konjugat çözeltilerinin oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Son olarak her bir örnek için test stripi çıkarıldı ve etiketlendi.

Hibridizasyon işlemi için aşağıdaki prosedür uygulandı:

1. 10 µL DNAT, striplerin yerleştirildiği pleytte bulunan kuyucukların köşelerine pipetlendi
2. 10 µL amplifikasyon ürünü eklendi ve karıştırıldı. Karışım 5 dk oda sıcaklığında bekletildi
3. Karışım, önceden 45 °C'ye yükseltilmiş hibridizasyon tampondan 1 mL eklendi ve mavi renk kaybolup solusyon homojen bir hal alıncaya kadar yavaşça çalkalandı.
4. Striplerin işaretlenmiş yüzeyleri yukarı bakacak şekilde kuyucuklara yerleştirildi ve 45 °C'lik su banyosunda 30 dk inkübe edildi. İnkübasyondan sonra hibridizasyon tamponu kuyucuklardan vakumlanarak uzaklaştırıldı.

3.2.1.5. Yıkama İşlemi

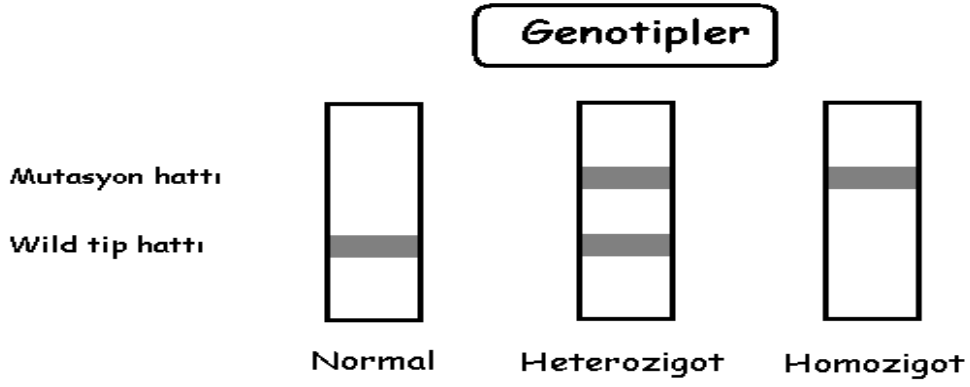
1. Kuyucuklara 1 mL yıkama çözeltisi A dan eklendi ve 10 sn. hafifçe karıştırıldı. Yıkama çözeltisi vakumla uzaklaştırılarak tekrar 1 mL eklendi ve 15 dk 45 °C’de inkübe edildi.
2. Yukarıdaki işlem aynen tekrarlandı ve bu aşamadan sonraki tüm işlemler oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

3.2.1.6. Renklendirme İşlemi

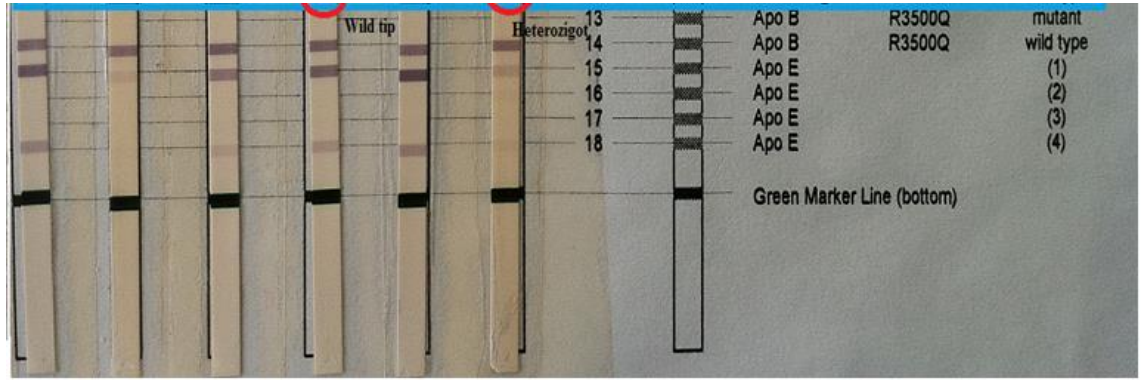
1. Kuyucuklara 1 mL konjugat çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında 15 dk orbital karıştırıcıda inkübe edildi.
2. Konjugat çözeltisi vakumla uzaklaştırıldı ve boş kuyucuklara 1 mL yıkama çözeltisi B eklendi. Bu işlem bir kez daha tekrarlandıktan sonra 5 dk oda sıcaklığında inkübe edildi.
3. Yıkama çözeltisi vakumla uzaklaştırıldı ve yeniden yıkama çözeltisi B eklenerek 5 dk daha inkübe edildi.
4. Yıkama çözeltisi tekrar vakumla uzaklaştırıldı ve 1 mL renklendirici çözelti eklendi.
5. Karanlıkta 15 dk inkübe edildi. Stripler kuyucuklardan çıkarılarak kurutma kağıdı ile kurutuldu ve striplerin değerlendirme işlemi yapıldı.

3.2.1.7. Striplerin Değerlendirilmesi

Renklendirme işlemlerinin ardından, striplerde wild tip ve/veya mutasyon bantları ortaya çıktı (Şekil 3.1). Striplerde yalnızca wild tip bandının oluşması normal; hem wild tip hem de mutasyon bandının oluşması heterozigot; sadece mutasyon bandının oluşması ise homozigot genotip olarak değerlendirildi.



Şekil 3.1. Striplerde Oluşan Wild Tip ve Mutasyon Bantları



Şekil 3.2. Strip Değerlendirilmesine Örnek

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi IBM-SPSS 19.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımlarına Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldı. Kategorik verilerin analizin X^2 (Chi-square) test kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait yaş, sigara içme durumları ve cinsiyetleri gibi özellikler, ayrıca hasta grubunun metastaz yapma durumu ve akciğer tümörlerin histopatolojik tiplemesine ait bilgiler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

	Akciğer Kanserli Hasta Grubu N=100	Sağlıklı Kontrol Grubu N=100	P Değeri
Yaş (yıl) (X±SD)	63.66±8.1	62.08±9.34	0.204
Sigara içme durumu			
İçmiyor	6 (%6)	27 (%27)	0.01
İçiyor	94 (%94)	73(%73)	0.01
Cinsiyet			
Erkek	78 (%78)	66 (%66)	0.59
Kadın	22 (%22)	34 (%34)	0.59
Sınıflandırma			
KHAK	24 (%24.49)		
KHDAK	74 (%75.51)		
Metastaz Yapma Durumu			
Metastaz Yapmamış	44 (%66.7)		
Metastaz Yapmış	22 (%33.3)		

Akciğer kanserli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda yapılan apo E gen polimorfizm analizi Tablo 4.2.'de verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.814).

Tablo 4.2. Hasta Ve Kontrol Grubunda Apo E Genotip Dağılımları

Apo E genotip dağılımı	Akciğer Kanserli Hastalar N=100	Sağlıklı Kontrol Grubu N=100
E2/ E2	1 (%1)	1 (%1)
E2/ E3	9 (%9)	11 (%11)
E2/ E4	-	1 (%1)
E3/ E3	76 (%76)	75 (%75)
E3/ E4	13 (%13)	12 (%12)
E4/ E4	1 (%1)	-

ε4 allelinin hasta ve kontrol grubundaki dağılımının karşılaştırılması Tablo 4.3.'te verilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında ε4 allel görülme sıklığı açısından istatistiksel bir fark olmadığını gözlenmiştir (p=0.836).

Tablo 4.3 Hasta Ve Kontrol Grubundan ε4 Alleli Görülme Sıklığı.

ε4 Alleli	Akciğer Kanserli Hastalar N=100	Sağlıklı kontrol Grubu N=100
E4 alleli içerenler (E2/ E4, E4/ E4, E3/ E4)	14 (%14)	13 (%13)
ε4 alleli içermeyenler (E2/ E2, E2/ E3, E3/ E3)	86 (%86)	87 (%87)

Akciğer kanserli hastaları KHDAK ve KHAK olarak iki sınıfa ayırıp apo E genotip dağılımlarının istatistiksel analizi yapıldığında bu iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi (p<0.001). KHAK ve KHDAK grupları arasındaki apo E genotip dağılımları Tablo 4.4.'de verilmiştir.

Tablo 4.4. KHAK ve KHDAK hastalarda Apo E Genotip Dağılımları.

Apo E genotip dağılımı	KHDAK N=74	KHAK N=24
E2/ E2	1 (%1.4)	-
E2/ E3	9 (%12.2)	-
E2/ E4	-	-
E3/ E3	64 (%86.5)	11 (%45.8)
E3/ E4	-	12 (%50)
E4/ E4	-	1 (%4.2)

KHAK ve KHDAK'lı hastalarda $\epsilon 4$ allel dağılımı istatistiksel olarak incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Bu veriler Tablo 4.5.'de verilmiştir.

Tablo 4.5. KHAK ve KHFAK'lı Hastalar $\epsilon 4$ Alleli Görülme Sıklığı.

$\epsilon 4$ Alleli	KHDAK N=74	KHAK N=24
$\epsilon 4$ alleli içerenler (E2/ E4, E4/ E4, E3/ E4)	0	13 (%54.2)
$\epsilon 4$ alleli içermeyenler (E2/ E2, E2/ E3, E3/ E3)	74 (%100)	11 (%45.8)

Apo E'nin antioksidan özelliğinin allelere bağlı olduğu düşünüldüğünde ($\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$), en düşük antioksidan etkiye sahip $\epsilon 4$ allelinin KHAK'lı hastalarda daha sık rastlandığı görülmektedir. Tablo 4.5.'de görüldüğü gibi akciğer kanserli hastalarda $\epsilon 4$ alleli tespit edilen toplam 13 kişinin hepsi KHAK'lı hastalardır. Ayrıca nispeten daha yüksek antioksidan etkiye sahip olan $\epsilon 2$ ve $\epsilon 3$ allelerinin dağılımının KHDAK'lı hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir.

Akciğer kanserli hastaları metastaz yapmış ve yapmamış olarak gruplandırıp Apo E genotip dağılımlarının istatistiksel analizi yapıldığında yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p<0.001$) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Metastaz Yapmış Ve Yapmamış Olan Akciğer Kanserli Hastalarda Apo E Genotip Dağılımları

Apo E genotip dağılımı	Metastaz Yapmış N=22	Metastaz Yapmamış N=44
E2/ E2	-	1 (%2.3)
E2/ E3	-	4 (%9.1)
E2/ E4	-	-
E3/ E3	10 (%45.5)	38 (%86.4)
E3/ E4	11 (%50)	1 (%2.3)
E4/ E4	1 (%4.5)	-

Metastaz yapmış ve yapmamış gruplarda $\epsilon 4$ allel dağılımı incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak fark olduğu bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Akciğer Kanserli Hastalarda Metastaz Bulunma Durumlarına Göre $\epsilon 4$ Allel Dağılımları

$\epsilon 4$ Alleli	Metastaz Yapmış N=22	Metastaz Yapmamış N=44
$\epsilon 4$ alleli içerenler (E2/ E4, E4/ E4, E3/ E4)	10 (%45.5)	1 (%2.3)
$\epsilon 4$ alleli içermeyenler (E2/ E2, E2/ E3, E3/ E3)	12 (%54.5)	43 (%97.7)

Yukardaki veri incelendiğinde daha düşük antioksidan etkiye sahip olan $\epsilon 4$ alleli taşıyanların %71.42 metastaz bulunan akciğer kanserli hastalarda tespit edilmiştir.

Apo B polimorfizim analizleri sonucunda hem akciğer kanserli hastalarda hem de sağlıklı kontrol grubundan yalnızca wild tipe genotip tespit edildiği için istatistiksel inceleme yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA

Kanser normal hücrelerden farklılaşma ile oluşan, hücre bölünmesi DNA replikasyonu, hücre ölümü ve gen ekspresyonu gibi hücreyel olayların yeniden düzenlenmesi ile ilişkili bir hastalıktır. Genlerde spontan veya kalıtsal olarak meydana gelen mutasyonlar, hücre proliferasyonu ve/veya hücre farklılaşması ile ilişkilidir.⁸⁹

Kansere sebep olan davranışların artmasıyla kanser artarak devam etmektedir. 2008 yılında tahminen 12,7 milyon kanser vakası bildirildi ve 7,6 milyon kanser sebepli ölüm gerçekleşti. Tüm dünyada kanser kaynaklı ölümlerin başlıca sebebi akciğer kanseridir. Akciğer kanseri dünya genelinde erkeklerde sık görülen bir kanser türüdür. Kadınlarda ise akciğer kanseri son yıllarda artış gösterme eğilimindedir.⁶⁹

2013 yılında Amerika'da yaklaşık 1.660.290 yeni kanser vakası ve 580.350 kanser ölümünün gerçekleşmesi beklenmektedir. Akciğer kanserinin bu ölümlerin kadınlarda %26'sını erkeklerde ise %28'ini oluşturacağı düşünülmektedir.⁷¹

Türkiye'de de benzer durum vardır. Akciğer kanseri ölüm oranı en yüksek olan ve en sık görülen kanser tipidir. Akciğer kanserinin bu kadar sık görülmesi ve ölüm oranının yüksek olması, bu hastalığın nedenlerinin, nasıl oluştuğunun ve nasıl tedavi edilebileceğinin araştırılması kanser çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır.⁷⁰

Apolipoprotein B, 4536 aminoasit içeren büyük bir proteindir ve LDL reseptörleri için ligand olarak görev görür. Apo B geni birkaç şekil ve mutasyonlar içermektedir. Bu mutasyonlardan biri de R3500Q mutasyonudur. Bu mutasyon, mutasyona uğramış LDL'nin reseptörüne bağlanma aktivitesini azaltmakta ve hiperlipidemiye neden olmaktadır.^{18, 19}

Apo E'nin kolesterol taşınmasında, metabolizmasında ve Alzheimer hastalığındaki işlevleri bilinmektedir.² Apo E'nin antioksidan özelliğinin olduğu ve bu özelliğinin allellere özgün (E2 > E3 > E4) olduğu belirtilmiştir. Pham ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada, apo E allellerine özgü antioksidan özelliğinin apo E izoformlarının yapılarındaki sistein amino asidi ile ilgili olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Yapısında 112. ve 158. amino asit dizilerinde sistein amino asiti içeren E2 allelinin en yüksek, yapısında 112. ve 158. amino asit dizilerinde sistein amino asiti içermeyen E4 allelinin ise en düşük antioksidan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.^{90, 91} Bu bilgilerden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, E4 allelinin azalmış antioksidan kapasitesinin çeşitli hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir.

Apo E, trigliserid metabolizmasında önemli yere sahiptir. Şilomikronların ve VLDL'nin plazmadan uzaklaştırılmasında ligand olarak görev alır. Apo E kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıkların risk faktörü olarak oldukça fazla araştırılmıştır. Apo E ayrıca platelet agregasyonu, antioksidant, immün aktivite ve hücre çoğalmasına etkileri gibi lipid metabolizması haricinde pek çok hücrel mekanizmaya katıldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{23, 92, 93}

Apo E'nin kolesterol metabolizması haricindeki diğer rollerinin kanserleşme mekanizmasında; tümör gelişimi, metastazis ve anjiyogenezis gibi olayları etkileyebileceği yaygın bir görüştür.⁹⁴ Apo E gen polimorfizminin genel olarak kanser patojenezisindeki rolü hakkındaki bilgilerimiz halen tam olarak ortaya konulmuş değildir. Yapılan pek çok çalışma farklı tip neoplazmalar ve Apo E polimorfizmi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmaktadır, buna rağmen bu çalışmalara ait bulgular halen kesin etki mekanizmasını göstermemişlerdir.

İnsan apolipoprotein E geni polimorfiktir. E2, E3, E4 allellerinin kodladığı E2 E3 E4 izoformları vardır. İzoformlardaki amino asit farklılığı, apo E reseptörlerine

bağlanma ilgilerinin farklı olmasına sebep olur. İnsan plazma apo E 299 aminoasitten oluşur. Yapısı ilk olarak VLDL'den saflaştırılarak belirlenmiştir daha sonra tüm mRNA'nın nükleik asit diziliminden konfirme edilmiştir. Apo E'nin üç ana izoformu vardır, bunlar apo E2 E3 E4'tür. Apo E3 en sık rastlanan izoformdur. Apo E3 112. pozisyonda sistin ve 158. Pozisyonda arjinin bulundurur. Apo E2 112. ve 158. Pozisyonda sistin bulundurur. Apo E4 ise bu iki konumda arjinin bulundurur. Bu polimorfizm 6 farklı fenotip meydana getirir. Bunların 3 tanesi homozigot olan E3/E3, E2/E2 ve E4/E4'tür üç tanesi heterozigot olan E2/E3, E2/E4 ve E3/E4'tür.^{28, 34, 38}

Apo neoplastik gelişim için potansiyel önemi olan; hücre çoğalması, immünoregulasyon ve anjiyogenesis gibi farklı fonksiyonlara da sahiptir.² Apo E yüksek afinite ile proteoglikan ve heparine bağlanır, böylelikle lenfositleri, düz kas hücreleri, endoteliyal hücreleri ve tümör hücrelerini içeren pek çok hücre tipinin proliferasyonunu inhibe eder. Apo E'nin antiproliferatif mekanizması halen geniş ölçüde tam olarak bilinmemektedir. Bazı son bulgular apoptotik hücre ölümünü arttırdığını ileri sürmektedir.⁷

Apo E E4 allelini taşıyan bireylerde kolesterolün intestinal absorpsiyonunda artış ve deoksikolik asitin safra salınımında düşüş gözlenmiştir. Luminal kolesterol iletimi ve fekal safra asit seviyesindeki değişimler, proksimal adenomalar ve kanserlerle Apo E E4 alleli arasındaki olası koruyucu ilişki altındaki biyolojik mekanizmayı açıklamakta kullanılmaktadır. Deoksikolik asit gibi ikincil safra asitlerinin sıçanlarda kimyasal olarak indüklenmiş kolon karsinogenesisini artırdığı bilinmektedir.⁶¹

Stengard ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada, dokuz popülasyonda E3/E3 genotipi veya E2 alleli taşıyıcıları ile E4 taşıyıcıları karşılaştırıldığında; CHD için ölüm riskini E4 allelinin yaklaşık %40 artırdığını göstermişlerdir.⁹⁵

Song ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise kontrol gruplarındaki Apo E allel frekanslarının çeşitliliği dikkat çekicidir. E3 alleli %67'den %90'lara çıkabilmektedir. Yine aynı şekilde E2 ve E4 alleli dağılımında coğrafik ve etnik farklılıklar gözlenmektedir. Apo E3/Apo E3 genotipi ile E4 alleli taşıyıcıları karşılaştırıldığında CHD için bu allelin riski %42 arttırdığı, E2 allelinin ise herhangi bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur. Apo E polimorfizmi ve CHD arasındaki ilişkisi tam olarak ortaya çıkarılmamışsa da E4 allelinin yüksek LDL ve düşük HDL ile ilişkili olması bu etkide önemli rol oynadığı öne sürülmektedir.⁹⁶ Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada MI geçiren kişiler ve sağlıklı kontrollerdeki Apo E genotiplerinin dağılımı incelenmiştir. Allel dağılımları hasta grubunda E3 %91, E2 %7, E4 %2 ve kontrol grubunda E3 %87,5, E2 %6,7, E4 %5,8 bulunmuştur.⁹⁷

Apo E polimorfizmi ve kolorektal kanser riski arasındaki ilişki üzerine Finlandiya'da kolorektal adenomalı ve kolorektal karsinomalı hasta grubu ile kontrol grubunun araştırıldığı çalışma sonucunda Apo E geninin E4 allelinin varlığının proksimal kolonda adenom ve karsinom (distal olanlarda değil) gelişimine karşı koruyucu rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum Apo E4 alleleline sahip bireylerde safra asidinin üretiminde azalmanın gözlenmesi ile açıklanmıştır.⁶²

Apo E, beyin gelişimi, sinaps onarımı, nöronal hasara yanıt, lipit transportu ve kolesterol homeostazında görev yapmaktadır. Ayrıca MS'de demyelinizasyon patolojisinde rol oynayan mikroglial aktivasyonu baskıladığı, hidrojen peroksit toksisitesinin yanı sıra nitrik oksit yoluyla serbest oksijen radikal hasarı üzerinde etkili olduğu, lenfosit aktivasyonunu baskıladığı, TNF- α salınımını baskıladığı gösterilmiştir. MS'de apo E'nin BOS'daki yoğunluğunun ve intratekal sentezinin azaldığı, Apo E E4'ün çok daha hızlı yetmezlik ilerleyişi ile ilgili olduğu ve daha yoğun doku yıkımı, daha az etkin doku tamiri ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.^{98,99}

Apo E'yi anlamak sadece lipid-protein etkileşimini anlamak için değil aynı zamanda trigliserid ve kolesterol metabolizmasını anlamak için de önemlidir. Bazı çalışmalar apo E'nin yapısının çevresel farklılıklarla değişebileceğini belirtse de bu konu hakkında detaylı bilgi bulunmamaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında yapmış olduğumuz tez çalışmasında akciğer kanseri tanısı konulmuş 78 (%78) erkek, 22 (%22) kadından oluşan 100 kişi ile 66 (%66) erkek, 34 (%34) kadından oluşan kontrol grubunun apo E ve apo B polimorfizmleri incelenmiştir. Apo B R3500Q polimorfizm analizleri sonucunda hem akciğer kanserli hastalarda hem de sağlıklı kontrol grubundan yalnızca wild tipe genotip tespit edilmiştir. R3500Q mutasyonunu Avrupa'da en düşük 1:1250 en yüksek 1:71 seviyesindedir. R3500Q mutasyonun görülme sıklığının Avrupa'nın merkezinde yüksek olduğu ve doğudan batıya gidildikçe azaldığı İspanya, Türkiye gibi Akdeniz ülkelerinde tamamen ortadan kaybolduğu gözlenmiştir. Çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz Erzurum bölgesinde de yaygın olmaması literatür araştırmaları ile uyumludur.

Küresel olarak apo E allelinin dağılımı büyük varyasyon gösterir. E3 normal tip allel ve % 60-90 frekansındadır.^{100, 101} Bu dağılım popülasyonlar ve coğrafi bölgeler arası farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, beyaz popülasyonların % 65'inin E3/E3 homozigot, % 19'unun E3/E4, % 10'unun E2/E3, % 4'ünün E2/E4, % 2'sinin E4/E4 ve % 0,5-1'inin E2/E2 olduğunu belirtmişlerdir. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada popülasyonun % 74,2'sinin E3/E3, % 12,9'unun E3/E4, % 10,6'sının E2/E3, % 1,1'inin E4/E4, % 0,8'inin E2/E4 ve % 0,4'ünün E2/E2 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca E3 allellerinin frekansının % 86, E4'ün % 7,9 ve E2'nin ise % 6,1 olduğu gözlenmiştir.¹⁰² Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar çıkmıştır. Çalışmamızda kontrol grubu apo E genotip dağılımları E2/ E2 (%1), E2/ E3 (%11), E2/ E4 (%1), E3/

E3 (%75), E3/E4 (%12), E4/ E4 (%0) olarak tespit edildi. Türk toplumunda yapılan çalışma ile bizim çalışmamızın genotip dağılımları uyumludur.

Hasta grubunun apo E genotip dağılımını E2/ E2 (%1), E2/ E3 (%9), E2/ E4 (0), E3/ E3 (%76), E3/ E4 13 (%13), E4/ E4 (%1) olarak tespit ettik. Kontrol grubu apo E genotip dağılımını ise E2/ E2 (%1), E2/ E3 (%11), E2/ E4 (%1), E3/ E3 (%75), E3/ E4 (%12), E4/ E4 (%0) olarak tespit ettik. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.814$).

Akciğer kanserli hastaları KHDAK ve KHAK olarak iki sınıfa ayırıp Apo E genotip dağılımlarının istatistiksel analizi yapıldığında bu iki grup arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KHDAK'de E2/ E2 (%1.4), E2/E3 (%12.2), E2/E4 (%0), E3/E3 (%86.5), E3/E4(%0), E4/E4(%0) iken, KHAK'de E2/E2 (%0), E2/E3 (%0), E2/ E4 (%0), E3/ E3 (%45.8), E3/ E4(%50), E4/ E4 %(4,2) olarak tespit edildi.

KHAK ve KHOAK'lı hastalarda $\epsilon 4$ allel dağılımı istatistiksel olarak incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). KHOAK kişilerde $\epsilon 4$ alleli içeren genotipler (E2/E4, E4/E4, E3/E4) %0 bulunurken, $\epsilon 4$ alleli içermeyenler (E2/ E2, E2/ E3, E3/ E3) %100 bulunmuştur. KHAK kişilerde $\epsilon 4$ alleli içeren genotipler (E2/E4, E4/ E4, E3/ E4) %54.2 bulunurken, $\epsilon 4$ alleli içermeyenler (E2/ E2, E2/ E3, E3/ E3) %45.8 olarak tespit edildi.

Apo E'nin antioksidan özelliğinin allelere bağlı olduğu düşünüldüğünde ($\epsilon 2 > \epsilon 3 > \epsilon 4$), en düşük antioksidan etkiye sahip $\epsilon 4$ alleinin KHAK'lı hastalarda daha sık rastlandığı görülmektedir. Tablo 4.5.'de görüldüğü gibi akciğer kanserli hastalarda $\epsilon 4$ alleli tespit edilen toplam 13 kişinin hepsi KHAK'lı hastalardır. Ayrıca nispeten daha yüksek antioksidan etkiye sahip olan $\epsilon 2$ ve $\epsilon 3$ allelerinin dağılımının KHDAK'li hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir.

Akciğer kanserli hastaları metastaz yapmış ve yapmamış olarak gruplandırıp Apo E genotip dağılımlarının istatistiksel analizi yapıldığında yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Metastaz yapmış kişilerde E2/E2 (%0), E2/E3 (%0), E2/E4 (%0), E3/E3 (%45,5), E3/E4 (%50), E4/E4 (%4,5) olarak bulunurken, metastaz yapmamış kişilerde E2/E2 (%2,3), E2/E3 (%9,1), E2/E4 (%0), E3/E3 (%68,3), E3/E4 (%2,3), E4/E4 (%0) olarak belirlenmiştir.

Metastaz yapmış ve yapmamış gruplarda $\epsilon 4$ allel dağılımı incelendiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Metastaz yapmış kişilerde $\epsilon 4$ alleli içerenler (E2/E4, E4/E4, E3/E4) %45,5 bulunurken, $\epsilon 4$ alleli içermeyenler (E2/E2, E2/E3, E3/E3) %54,5 bulunmuştur. Metastaz yapmamış kişilerde $\epsilon 4$ alleli içerenler (E2/E4, E4/E4, E3/E4) %2,3 bulunurken, $\epsilon 4$ alleli içermeyenler (E2/E2, E2/E3, E3/E3) %97,7 olarak bulunmuştur.

Yukardaki veriler incelendiğinde daha düşük antioksidan etkiye sahip olan $\epsilon 4$ alleli taşıyan kişilerin %71.42'sinin metastaz bulunan akciğer kanserli hastalarda olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak 100 akciğer kanserli hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubunda yaptığımız çalışmada apo B ve apo E gen polimorfizmlerini değerlendirdiğimizde iki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Bu bilgi bize apo B polimorfizminin hem apo E gen polimorfizmlerinin akciğer kanseri için bir risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceğini göstermektedir.

Hasta grubunu kendi içinde KHAK ve KHDAK olarak gruplandırıp incelediğimizde Apo E genotip dağılımlarının ve $\epsilon 4$ allel dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Hasta grubunu metastaz yapmış ve metastaz yapmamış olarak gruplandırıp incelediğimizde ise yine Apo E genotip dağılımlarının ve $\epsilon 4$ allel dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Sonuçlarımıza göre olan $\epsilon 4$ alleli taşıyan kişilerin %71.42'sinin metastaz bulunan akciğer kanserli hastalarda olduğu tespit edilmiştir.

Yapısında 112. ve 158. amino asit dizilerinde sistein amino asiti içermeyen $\epsilon 4$ allelinin ise en düşük antioksidan etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Yaptığımız çalışmada $\epsilon 4$ allelinin KHAK'lı hastalarda ve metastaz yapmış hastalarda daha sık rastlanması $\epsilon 4$ allelinin düşük antioksidan kapasitesine bağlanabilir.

Hasta sayısı artırılarak, farklı gen bölgeleri de incelenerek daha detaylı bilgiler elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Weisgraber KH, Rall SC, Jr., Mahley RW. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *Journal of Biological Chemistry*, 1981, 256: 9077-9083.
2. Mahley RW, Rall SC, Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2000, 1: 507-537.
3. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, 43: 1467-1472.
4. Menzel HJ, Kladetzky RG, Assmann G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease. *Arteriosclerosis*, 1983, 3: 310-315.
5. De Feo E, Simone B, Persiani R, Cananzi F, Biondi A, Arzani D, Amore R, D'Ugo D, Ricciardi G, Boccia S. A case-control study on the effect of Apolipoprotein E genotypes on gastric cancer risk and progression. *Biology Medical Central Cancer*, 2012, 12: 494.
6. Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. *Lancet*, 1986, 1: 507-508.
7. Niemi M, Hakkinen T, Karttunen TJ, Eskelinen S, Kervinen K, Savolainen MJ, Lehtola J, Makela J, Yla-Herttuala S, Kesaniemi YA. Apolipoprotein E and colon cancer. Expression in normal and malignant human intestine and effect on cultured human colonic adenocarcinoma cells. *European Journal of Internal Medicine*, 2002, 13: 37-43.

8. Spiro SG, Porter JC. Lung cancer--where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, 166: 1166-1196.
9. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*, 2011, 32: 605-644.
10. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB. Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. *Surgical Clinics of North America*, 1987, 67: 909-924.
11. Onat T, Emerk K, Sozmen EY. *İnsan Biyokimyası*. 2. Baskı. İstanbul, Palme Yayıncılık, 2006: 327-328.
12. RA Harvey. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. Çeviri: Ulukaya E. *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya*, 3. Baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2007: 225-235.
13. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 5th ed. New York. W.H. Freeman and Company, 2008: 836-842.
14. Hergenc G, Lipidler, Lipoproteinler ve Apolipoproteinler. İçinde: *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*, Arslan D, (Çeviri editörü). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, Burtis CA, Ashwood ER, 5. Baskı, İstanbul, Palme Yayıncılık, 2007: 462-493.
15. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *Journal of Internal Medicine*, 2006, 259: 493-519.
16. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, Warnick GR, Lipoproteins A, Vascular Diseases Division Working Group on Best P. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the

- AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clinical Chemistry*, 2009, 55: 407-419.
17. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *Journal of Internal Medicine*, 2004, 255: 188-205.
 18. Knott TJ, Pease RJ, Powell LM, Wallis SC, Rall SC, Jr., Innerarity TL, Blackhart B, Taylor WH, Marcel Y, Milne R, et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature*, 1986, 323: 734-738.
 19. Blackhart BD, Ludwig EM, Pierotti VR, Caiati L, Onasch MA, Wallis SC, Powell L, Pease R, Knott TJ, Chu ML, et al. Structure of the human apolipoprotein B gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1986, 261: 15364-15367.
 20. Ito Y. [Apolipoprotein B and small, dense LDL-C]. *Rinsho Byori*, 2012, 60: 336-342.
 21. McGill HC Jr. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical Chemistry*, 1988, 34: B33-39.
 22. Boerwinkle E, Sing CF. The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man. III. Simultaneous estimation of the frequencies and effects of the apolipoprotein E polymorphism and residual polygenetic effects on cholesterol, betalipoprotein and triglyceride levels. *Annals of Human Genetics*, 1987, 51: 211-226.
 23. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 1988, 240: 622-630.
 24. Richard P, Thomas G, de Zulueta MP, De Gennes JL, Thomas M, Cassaigne A, Bereziat G, Iron A. Common and rare genotypes of human apolipoprotein E

- determined by specific restriction profiles of polymerase chain reaction-amplified DNA. *Clinical Chemistry*, 1994, 40: 24-29.
25. Walden CC, Hegele RA. Apolipoprotein E in hyperlipidemia. *Annals of Human Genetics*, 1994, 120: 1026-1036.
 26. Breslow JL. Apolipoprotein genetic variation and human disease. *Physiological Reviews*, 1988, 68: 85-132.
 27. Rall SC, Jr., Mahley RW. The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders. *Journal of Internal Medicine*, 1992, 231: 653-659.
 28. Siest G, Pillot T, Regis-Bailly A, Leininger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, Visvikis S. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clinical Chemistry*, 1995, 41: 1068-1086.
 29. Innerarity TL, Friedlander EJ, Rall SC, Jr., Weisgraber KH, Mahley RW. The receptor-binding domain of human apolipoprotein E. Binding of apolipoprotein E fragments. *Journal of Biological Chemistry*, 1983, 258: 12341-12347.
 30. Hatters DM, Peters-Libeu CA, Weisgraber KH. Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends in Biochemical Sciences*, 2006, 31: 445-454.
 31. Klezovitch O, Scanu AM. Domains of apolipoprotein E involved in the binding to the protein core of biglycan of the vascular extracellular matrix: potential relationship between retention and anti-atherogenic properties of this apolipoprotein. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2001, 11: 263-268.
 32. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Rall SC, Jr., Weisgraber KH. Human apolipoprotein E3 in aqueous solution. I. Evidence for two structural domains. *Journal of Biological Chemistry*, 1988, 263: 6240-6248.
 33. Weisgraber KH. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Advances in Protein Chemistry*, 1994, 45: 249-302.

34. Dong LM, Wilson C, Wardell MR, Simmons T, Mahley RW, Weisgraber KH, Agard DA. Human apolipoprotein E. Role of arginine 61 in mediating the lipoprotein preferences of the E3 and E4 isoforms. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269: 22358-22365.
35. Rall SC, Jr., Weisgraber KH, Mahley RW. Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *Journal of Biological Chemistry*, 1982, 257: 4171-4178.
36. Nolte RT, Atkinson D. Conformational analysis of apolipoprotein A-I and E-3 based on primary sequence and circular dichroism. *Biophysical Journal*, 1992, 63: 1221-1239.
37. Wilson C, Wardell MR, Weisgraber KH, Mahley RW, Agard DA. Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E. *Science*, 1991, 252: 1817-1822.
38. Dong LM, Weisgraber KH. Human apolipoprotein E4 domain interaction. Arginine 61 and glutamic acid 255 interact to direct the preference for very low density lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271: 19053-19057.
39. Scott J, Knott TJ, Shaw DJ, Brook JD. Localization of genes encoding apolipoproteins CI, CII, and E to the p13----cen region of human chromosome 19. *Human Genetics*, 1985, 71: 144-146.
40. Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *Journal of Biological Chemistry*, 1985, 260: 6240-6247.
41. Mahley RW, Ji ZS. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *Journal of Lipid Research*, 1999, 40: 1-16.

42. Mahley RW, Farese RV. Disorders of lipid metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology*, 1998: 1099–1153.
43. Huang Y, Liu XQ, Rall SC, Jr., Mahley RW. Apolipoprotein E2 reduces the low density lipoprotein level in transgenic mice by impairing lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273: 17483-17490.
44. Huang Y, Liu XQ, Rall SC, Jr., Taylor JM, von Eckardstein A, Assmann G, Mahley RW. Overexpression and accumulation of apolipoprotein E as a cause of hypertriglyceridemia. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273: 26388-26393.
45. Jong MC, Dahlmans VE, van Gorp PJ, Breuer ML, Mol MJ, van der Zee A, Frants RR, Hofker MH, Havekes LM. Both lipolysis and hepatic uptake of VLDL are impaired in transgenic mice coexpressing human apolipoprotein E*3Leiden and human apolipoprotein C1. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 1996, 16: 934-940.
46. Rensen PC, van Berkel TJ. Apolipoprotein E effectively inhibits lipoprotein lipase-mediated lipolysis of chylomicron-like triglyceride-rich lipid emulsions in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271: 14791-14799.
47. Huang Y, Ji ZS, Brecht WJ, Rall SC, Jr., Taylor JM, Mahley RW. Overexpression of apolipoprotein E3 in transgenic rabbits causes combined hyperlipidemia by stimulating hepatic VLDL production and impairing VLDL lipolysis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 1999, 19: 2952-2959.
48. van Dijk KW, van Vlijmen BJ, van't Hof HB, van der Zee A, Santamarina-Fojo S, van Berkel TJ, Havekes LM, Hofker MH. In LDL receptor-deficient mice, catabolism of remnant lipoproteins requires a high level of apoE but is inhibited by excess apoE. *Journal of Lipid Research*, 1999, 40: 336-344.

49. Mahley RW, Innerarity TL. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1983, 737: 197-222.
50. Huang Y, von Eckardstein A, Wu S, Maeda N, Assmann G. A plasma lipoprotein containing only apolipoprotein E and with gamma mobility on electrophoresis releases cholesterol from cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91: 1834-1838.
51. Dallinga-Thie GM, van Linde-Sibenius Trip M, Kock LA, De Bruin TW. Apolipoprotein E2/E3/E4 genotyping with agarose gels. *Clinical Chemistry*, 1995, 41: 73-75.
52. Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Kollegger H, Berger T, Kristoferitsch W, Schmidt H, Enzinger C, Schiefermeier M, Schwarz C, Kornek B, Reindl M, Huber K, Grass R, Wimmer G, Vass K, Pfeiffer KH, Hartung HP, Schmidt R. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. *Neurology*, 2001, 57: 853-857.
53. Han X. The role of apolipoprotein E in lipid metabolism in the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2004, 61: 1896-1906.
54. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1988, 8: 1-21.
55. Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *American Journal of Human Genetics*, 1985, 37: 268-285.
56. Brecht WJ, Harris FM, Chang S, Tesseur I, Yu GQ, Xu Q, Dee Fish J, Wyss-Coray T, Buttini M, Mucke L, Mahley RW, Huang Y. Neuron-specific apolipoprotein e4 proteolysis is associated with increased tau phosphorylation in brains of transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24: 2527-2534.

57. Stengard JH, Zerba KE, Pekkanen J, Ehnholm C, Nissinen A, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Circulation*, 1995, 91: 265-269.
58. Utermann G, Kindermann I, Kaffarnik H, Steinmetz A. Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia. *Human Genetics*, 1984, 65: 232-236.
59. Utermann G, Steinmetz A, Weber W. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis. *Human Genetics*, 1982, 60: 344-351.
60. Katan MB. Apolipoprotein E isoforms, serum cholesterol, and cancer. 1986. *International Journal of Epidemiology*, 2004, 33-39.
61. Shinomiya S, Sasaki J, Kiyohara C, Tsuji E, Inoue H, Marugame T, Handa K, Hayabuchi H, Hamada H, Eguchi H, Fukushima Y, Kono S. Apolipoprotein E genotype, serum lipids, and colorectal adenomas in Japanese men. *Cancer Letters*, 2001, 164: 33-40.
62. Kervinen K, Sodervik H, Makela J, Lehtola J, Niemi M, Kairaluoma MI, Kesaniemi YA. Is the development of adenoma and carcinoma in proximal colon related to apolipoprotein E phenotype? *Gastroenterology*, 1996, 110: 1785-1790.
63. Moysich KB, Freudenheim JL, Baker JA, Ambrosone CB, Bowman ED, Schisterman EF, Vena JE, Shields PG. Apolipoprotein E genetic polymorphism, serum lipoproteins, and breast cancer risk. *Molecular Carcinogenesis*, 2000, 27: 2-9.
64. Niemi M, Kervinen K, Kiviniemi H, Lukkarinen O, Kyllonen AP, Apaja-Sarkkinen M, Savolainen MJ, Kairaluoma MI, Kesaniemi YA. Apolipoprotein E phenotype, cholesterol and breast and prostate cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2000, 54: 938-939.

65. Zunarelli E, Nicoll JA, Migaldi M, Trentini GP. Apolipoprotein E polymorphism and breast carcinoma: correlation with cell proliferation indices and clinical outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2000, 63: 193-198.
66. Zunarelli E, Nicoll JA, Trentini GP. Apolipoprotein E polymorphism and central nervous system tumors: correlation with cell proliferation indices and clinical outcome. *Clinical Neuropathology*, 2000, 19: 1-6.
67. Ernster VL. The epidemiology of lung cancer in women. *Annals of Epidemiology*, 1994, 4: 102-110.
68. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *Cancer Journal for Clinicians*, 2009, 59: 225-249.
69. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61: 69-90.
70. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *Cancer Journal for Clinicians*, 2005, 55: 74-108.
71. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *Cancer Journal for Clinicians*, 2013, 63: 11-30.
72. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: a review. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1997, 16: 295-307.
73. Duggirala R, Almasy L, Blangero J. Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, 1999, 17: 139-144.
74. Schuller HM, Orloff M. Tobacco-specific carcinogenic nitrosamines. Ligands for nicotinic acetylcholine receptors in human lung cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 1998, 55: 1377-1384.

75. Burns DN, Hillman D, Neaton JD, Sherer R, Mitchell T, Capps L, Vallier WG, Thurnherr MD, Gordin FM. Cigarette smoking, bacterial pneumonia, and other clinical outcomes in HIV-1 infection. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1996, 13: 374-383.
76. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Medical Clinics of North America*, 1992, 76: 305-331.
77. Demetriou CA, Raaschou-Nielsen O, Loft S, Moller P, Vermeulen R, Palli D, Chadeau-Hyam M, Xun WW, Vineis P. Biomarkers of ambient air pollution and lung cancer: a systematic review. *Occupational and Environmental Medicine*, 2012, 69: 619-627.
78. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, Lipsett M. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *International Journal of Cancer*, 2004, 111: 647-652.
79. Vineis P, Husgafvel-Pursiainen K. Air pollution and cancer: biomarker studies in human populations. *Carcinogenesis*, 2005, 26: 1846-1855.
80. Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. *Genetic Epidemiology*, 1999, 17: 253-273.
81. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Bruske-Hohlfeld I, Muller KM, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer in young adults. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 147: 1028-1037.
82. Samet JM. Radon and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 1989, 81: 745-757.

83. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM, American College of Chest P. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007, 132: 29-55.
84. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer*, 2001, 31: 123-137.
85. Mountzios G, Dimopoulos MA, Soria JC, Sanoudou D, Papadimitriou CA. Histopathologic and genetic alterations as predictors of response to treatment and survival in lung cancer: a review of published data. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2010, 75: 94-109.
86. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24: 4526-4527.
87. Langer CJ, Besse B, Gualberto A, Brambilla E, Soria JC. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010, 28: 5311-5320.
88. Özdülger A KO, Dikmengil M. Akciğer Kanseri Evrelemesinde Son Düzenlemeler. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000, 1: 78-83.
89. Nasca PC. *Fundamentals of cancer epidemiology*. 2nd ed. Sudbury, Jones and Bartlett, 2008: 11-12.
90. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nature Genetics*, 1996, 14: 55-61.
91. Pham T, Kodvawala A, Hui DY. The receptor binding domain of apolipoprotein E is responsible for its antioxidant activity. *Biochemistry*, 2005, 44: 7577-7582.

92. Vogel T, Guo NH, Guy R, Drezlich N, Krutzsch HC, Blake DA, Panet A, Roberts DD. Apolipoprotein E: a potent inhibitor of endothelial and tumor cell proliferation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1994, 54: 299-308.
93. Sacre SM, Stannard AK, Owen JS. Apolipoprotein E (apoE) isoforms differentially induce nitric oxide production in endothelial cells. *Federation of the Societies of Biochemistry and Molecular Biology Letters*, 2003, 540: 181-187.
94. Stannard AK, Riddell DR, Sacre SM, Tagalakis AD, Langer C, von Eckardstein A, Cullen P, Athanasopoulos T, Dickson G, Owen JS. Cell-derived apolipoprotein E (ApoE) particles inhibit vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expression in human endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276: 46011-46016.
95. Stengard JH, Weiss KM, Sing CF. An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E. *Human Genetics*, 1998, 103: 234-241.
96. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 141: 137-147.
97. Hergenc G, Taga Y, Emerk K, Cirakoglu B. Apolipoprotein E Genotyping in Turkish Myocardial Infarction Survivors and Healthy Controls. *Journal of Biomedical Science* , 1995, 2: 46-49.
98. Sriram S, Rodriguez M. Indictment of the microglia as the villain in multiple sclerosis. *Neurology*, 1997, 48: 464-470.
99. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathology*, 1999, 9: 69-92.
100. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE4 a 'thrifty' allele? *Annals of Human Genetics*, 1999, 63: 301-310.

101. Singh PP, Singh M, Mastana SS. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Annals of Human Biology*, 2006, 33: 279-308.
102. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research*, 1995, 36: 839-859.

EKLER

EK-1 ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı: Mehmet Ali GÜL Doğum tarihi: 28.06.1987 Doğum yeri: Seydişehir Medeni hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM Tel: 0506 351 1009 Faks: 0449 231 10 54 E-mail: mehmetali.gul@atauni.edu.tr</p>
Eğitim
<p>Lise: Seydişehir Anadolu Lisesi (2005) Lisans: Atatürk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya (2005-2010) Yüksek lisans: Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, T. Biyokimya Anabilim Dalı (2010-)</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce: İyi derecede (ÜDS 77.50, Mart 2012)</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler
<p>Teknoloji, sportif faaliyetler.</p>

EK-2 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Akciğer Kanseri hastalığı gelişimine zemin hazırlayan risk faktörlerini saptamak için özellikle son yıllarda geniş ölçekli çalışmalar yapılmış olup her geçen gün bu çalışmalara bir yenisi eklenmekte ve yeni bir risk faktörü ileri sürülmektedir. Türk popülasyonundaki kanserli hastalarda en yüksek insidansa sahip olan akciğer kanserli hastaların %80-90 nın sigara kullanması, akciğer kanserinin majör nedeninin sigara olduğunu göstermektedir. Apolipoproteinlerin birçok hastalığa sebep olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı apolipoprotein B ve apolipoprotein E polimorfizminin akciğer kanserli hastalarda tespiti ve bunun akciğer kanseri üzerindeki etkisinin belirlenmesidir. Çalışma 12 ay sürecektir. Çalışma için akciğer kanserli hastalardan bir kez kan alınacaktır. Çalışmanın size ek bir maliyeti olmayacaktır; ancak sizin izniniz dâhilinde çalışmaya alınacaksınız ve istediğiniz zaman çalışmadan çekilebilme hakkına sahipsiniz. Çalışma sonuçlarıyla ilgili istenilirse katılımcılara bilgi verilecektir. Ayrıca sizin arzunıza bakılmaksızın uygun görülmediğiniz takdirde çalışma dışı bırakılabilirsiniz. Yapılacak olan araştırmanın amacı, araştırmaya katılacağım süre, izlenecek işlemler, yapılacak olan testler ve araştırma esnasında karşılaşılabileceğim rahatsızlıklar ile sonuçta beklenen tıbbi yarar hakkında doktorum tarafından sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildim. Bu koşullarla söz konusu çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmadan katılmayı kabul ediyorum.

Hasta:

Adı soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı:

Adı soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşen hekim:

Adı soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

EK-3 ETİK KURUL ONAY FORMU




T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : B.30.2.ATA.0.AI./00.00/ -1242
Konu : Etik Kurul

11 MAY 2012

Sayın: Mehmet Ali GÜL

Etik Kurul Bilimsel Araştırma ve Tez Başvuru Formları hakkında Enstitümüz Etik Kurulunun almış olduğu 08.05.2012 tarih ve "2012.2.56" numaralı kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

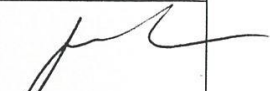

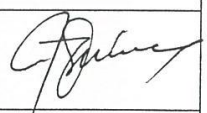

Prof. Dr. Funda BAYINDIR
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Etik Kurul Başkanı

EK: 1 Adet Karar

Dahili TLF : 0-442-231 4885-4886-4887-4891-4894-4895
HARİCİ TLF : 0 442 - 236 09 70
FAX : 0-442 - 236 09 69
E-mail: sagbilenst@atauni.edu.tr
Enstitüler Binası Kat : 1 25240 ERZURUM

“2012. 2.56 “SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 08.05.2012

2/56 - Enstitümüz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Mehmet Ali GÜL’ ün “Akciğer Kanserli Hastalarda Apo E ve Apo B Gen Polimorfizmlerinin Belirlenmesi ” tez konusu görüşüldü;
İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun o’lduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Doç. Dr. Ayşe OKANLI	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. Samih DİYARBAKIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Prof.Dr.Yavuz Selim SAĞLAM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. H. İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç.Dr.Ahmet YILDIZ	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Doç. Dr.Abdulkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd.Doç.Dr.Engin SAYGIN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi ve Raportör	