

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BIYOLOJİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ



**Meme Kanserli Hastalarda Glutatyon S-Transferazizozimlerin Çoklu İlaç
Direnç Mekanizmasındaki Proteinlerle Olan İlişkilerinin İncelenmesi**

ARZU KAYA KOÇDOĞAN

EYLÜL 2016

Biyoloji Anabilim Dalında Arzu KAYA KOÇDOĞAN tarafından hazırlanan MEME KANSERLİ HASTALARDA GLUTATYON S-TRANSFERAZ İZOZİMLERİN ÇOKLU İLAÇ DİRENÇ MEKANİZMASINDAKİ PROTEİNLERLE OLAN İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ adlı Doktora Tezinin Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof.Dr.Nazife YİĞİT KAYHAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve tezin **Doktora Tezi** olarak bütün gereklilikleri yerine getirdiğini onaylarım.

Doç. Dr. Serpil OĞUZTÜZÜN

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Tülay ÇOBAN _____

Üye (Danışman) :Doç. Dr. Serpil OĞUZTÜZÜN _____

Üye :Prof.Dr. Nazife YİĞİT KAYHAN _____

Üye :Prof. Dr. Oğuz KUL _____

Üye :Doç. Dr. Ahmet Oğuz ADA _____

...../...../.....

Bu tez ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora derecesini onaylamıştır.

Prof.Dr. Mustafa YİĞİTOĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

MEME KANSERLİ HASTALARDA GLUTATYON S-TRANSFERAZ İZOZİMLERİN ÇOKLU İLAÇ DİRENÇ MEKANİZMASINDAKİ PROTEİNLERLE OLAN İLİŞKİLERİNİN İNCELENMESİ

KAYA KOÇDOĞAN, Arzu

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi

Danışman: Doç. Dr. Serpil OĞUZTÜZÜN

Eylül 2016, 133 sayfa

Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en çok görülen kanser türlerinin başında gelir. Kanser tedavisinde karşılaşılan klinik sorunlardan birisi de hastalara uygulanan kemoterapiye karşı tümör hücrelerinin geliştirebildikleri dirençtir. Tümör hücrelerinin gösterdiği bu ilaçlara karşı direnç, ilaçların hücre dışına atılmasını sağlayan önemli membran proteinlerinden birisi de ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı proteinleridir. İlaç dirençlilik proteinlerinin yanında diğer hücre içi proteinlerin de etkin olabileceğini bilinmektedir. Bu bağlamda, alkilleyici özellikteki kanser ilaçlarına karşı gelişen dirençte, hücre içi glutatyon ve glutatyon S- konjugat seviyelerindeki artmanın önemli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, meme kanserli hastalar Glutatyon S- transferaz (GST) izozimlerinin çoklu ilaç direnç mekanizmasındaki proteinlerle olan ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşivinden, kemoterapi almamış 95 (Kadın; yaş ortalaması: 60,14±12,86) ve kemoterapi almış 50 (Kadın; yaş ortalaması: 58,41±12,16) meme kanserli parafine gömülü hasta dokusu normal ve tümörlü parafine gömülü dokuları

çalışma grubu olarak belirlendi. Tümörlü dokularda MDR-1 (P-gp), MRP-1, MRP-2, MRP-3, MRP-6, MRP-7 ve BXP-34, BRCP-21, GST Alfa-1 (GSTA-1), GST Mü-1 (GSTM1), GST Teta-1 (GSTT1), GST Pi-1 (GSTP1), GST Omega-1 (GSTO1), GST Zeta-1 (GSTZ1), GST Sigma-1 (GSTS1), GST Kappa-1 (GSTK1) protein ifadeleri immunohistokimyasal boyama yöntemiyle belirlendi. İmmunohistokimyasal incelemelerde; kemoterapi almış meme kanserli hastalarda GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTS1, GSTZ1, GSTK1, MRP1, MRP2, MRP3 ve MRP7 protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), GSTO1, BXP21 ve BXP34 izozimlerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Kemoterapi almamış meme kanserli hastalarda ise GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTZ1 ve GSTK1, MRP1, MRP2, MRP3 protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), GSTO1 ve GSTS1, MRP7, BXP21 ve BXP34 istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Ayrıca hem kemoterapi almış hem de kemoterapi almamış hastaların tümörlü dokuların birbirleriyle karşılaştırıldığında ise kemoterapi almış grupta kemoterapi almamış gruba oranla GSTP1, GSTT1 ve MRP3 izozimlerinin protein ifadesi daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu çalışmada, GSTP1 ve GSTT1 izozimlerinin kemoterapi almış grupta daha yüksek olması bu izozimlerin kemoterapi direncine neden olabileceği ve ABCC süper ailesinden MRP-3'ün ise meme kanseri oluşumunda rolü olabileceği söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, GST, MDR, MRP, İmmunohistokimya

ABSTRACT

THE EXAMINATION OF OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN GLUTATHIONE S-TRANSFERASE ISOENZYMES AND PROTEINS IN MULTIDRUG RESISTANCE MECHANISM IN THE BREAST CANCER PATIENTS

KAYA KOÇDOĞAN, Arzu

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Biology, PhD.Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Serpil OĞUZTÜZÜN

September 2016,133 pages

Breast cancer is one the most common cancer types of the women worldwide. In the treatment of cancer, one of the problems encountered in clinical practise is the developed chemotherapy resistance in the tumor cell. Resistance of tumor cells to these drugs has shown, that helps drugs outside the cell membrane protein is one of the most important members of the ABC (ATP -binding cassette) transporter proteins are. Besides that drug resistance protein is known to be effective on other intracellular proteins. In this context, the alkylating functionality at developing resistance to the cancer drug has been reported that intracellular glutathione and glutathione S- conjugates in the role of the increased level. In this study, we aimed to investigate the relationship between the proteins in the Glutathione S- transferase (GST) by patients with breast cancer multidrug resistance mechanism. For this purpose, paraffin-embedded normal and cancerous tissues from chemotherapy non-treated 95 (Woman; age average 60.14 ± 12.86) and chemotherapy treated 50 (Woman; age average 58.41 ± 12.16) with breast cancer were used as the study

materials were obtained from the Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Education and Research pathology archives. In studied tumor tissues MDR-1 (P-gp), MRP-1, MRP-2, MRP-3, MRP-6, MRP-7 and BXP-34, BRCP-21, GST Alfa-1 (GSTA-1), GST Mü-1 (GSTM1), GST Teta-1 (GSTT1), GST Pi-1 (GSTP1), GST Omega-1 (GSTO1), GST Zeta-1 (GSTZ1), GST Sigma-1 (GSTS1), GST Kappa-1 (GSTK1) isoenzymes were detected immunohistochemical staining methods. In immunohistochemical examinations GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTO1, GSTS1, GSTZ1 ve GSTK1, MRP1, MRP2, MRP3, MRP7, BXP21 expressions were higher in tumor epithelium than those in normal epithelium in chemotherapy-treated breast cancer patients' tissues ($p < 0,05$) and however, there was no statistical difference in GSTO1, BXP21 ve BXP34 isoenzymes expression ($p > 0,05$). The GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTZ1, GSTK1, MRP1, MRP2 and MRP3 expressions were higher in tumor epithelium than that in normal epithelium in non-treated breast cancer patients's tissues ($p < 0,05$) and however, there was no statistical difference in GSTO1 ve GSTS1, MRP7, BXP21 ve BXP34 ($p > 0,05$). GSTP1, GSTT1 and MRP3 expressions were significantly higher in chemotherapy-treated than those in non-treated breast cancer patients' tissues ($p < 0,05$). In this study, it could be said that GSTT1, GSTP1 isozymes and the MRP-3 may play a role in chemotherapy resistance and tumorigenesis of breast cancer.

Keywords: Breast Cancer, GST, MDR, MRP, Immunohistochemistry

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın bütün aşamalarında tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle bana yardımcı olan Hocam Sayın Doç. Dr. Serpil OĞUZTÜZÜN'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın deneysel kısmında doku kazanımı ve immünohistokimyasal boyama sonuçlarının değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Dr. Abdurrahman Yurtarlan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Uzmanları Dr. Emine Benzer ve Gülay Dilek'e teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam boyunca sağladıkları imkanlardan dolayı Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Laboratuvarları Müdürlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca her konuda yardımlarını, desteğini ve dostluğunu benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan Dr. Murat KILIÇ'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bu zamana kadar maddi ve manevi her konuda her zaman arkamda olan ve destekleriyle bana güç veren Babam Fahri KAYA' ya, Annem Nurten KAYA' ya ve Eşim Ömer KOÇDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. Giriş ve Amaç	1
1.1.Meme Kanseri.....	2
1.1.1.Epidemiyoloji	3
1.1.2.Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri.....	3
1.1.2.1.Benign Meme Hastalığı.....	4
1.1.2.2.Cinsiyet.....	4
1.1.2.3.Yaş.....	5
1.1.2.4.Genetik etkenler.....	5
1.1.2.5.Menarş Yaşı.....	6
1.1.2.6.Menopoz Yaşı.....	6
1.1.2.7.İlk Hamilelik - İlk Doğum Yaşı.....	7
1.1.2.8.Laktasyon.....	8
1.1.2.9.Östrojenler.....	8

1.1.2.10. Progesteron.....	8
1.1.2.11. Ekzojen Hormonlar.....	9
1.1.2.12. Beslenme.....	9
1.1.2.13. Boy ve Vücut Ağırlığı.....	10
1.1.2.14. Alkol ve Sigara.....	10
1.1.2.15. İyonizan Radyasyon.....	10
1.1.2.16. Elektromagnetik Alanlar.....	11
1.1.2.17. Meslek.....	11
1.1.2.18. Geçirilmiş Meme Kanseri Öyküsü.....	11
1.1.2.19. Fiziksel Aktivite.....	12
1.1.2.20. Stres.....	12
1.1.3. Meme Kanserinde Prognostik faktörler	12
1.1.4. Meme Kanserinin Sınıflandırılması.....	13
1.1.5. Meme Kanserinde TNM Evrelemesi.....	15
1.1.5.1. Primer Tümör (T).....	14
1.1.5.2. Bölgesel Lenf Nodülleri (N).....	14
1.1.5.3. Patolojik Sınıflama (pN).....	16
1.1.5.4. Uzak Metastaz (M).....	18
1.1.5.5. Histopatolojik Grade(G).....	18
1.1.5.6. Rezidüel Tümör (R).....	19
1.1.6. Meme kanseri Tedavisi.....	20
1.1.7. Meme Kanseri Patolojisi.....	23

1.1.7.1. İnvaziv Meme Kanseri.....	25
1.1.7.2. İnvaziv Olmayan (İn situKarsinom) Meme Kanseri.....	26
1.2. Glutasyon.....	26
1.3.Glutasyon S-Transferazlar (GST).....	27
1.4.Ksenobiyotik Metabolizması ve Glutasyon S-Transferazlar (GST).....	28
1.4.1. Glutasyon S-Transferaz Enzimlerinin Substratları.....	35
1.5. Meme Kanseri Farmakogenetiği.....	35
1.5.1. Çoklu İlaç Direnci.....	36
1.5.2. P Glikoprotein (ABCB1; MDR1).....	38
1.5.3.Çoklu İlaç Rezistansı İlişkili Protein 1 (Multidrugresistance associated protein; MRP1-8,ABCC1).....	40
1.5.3.1MRP-1.....	40
1.5.3.2.MRP-2.....	40
1.5.3.3.MRP-3.....	41
1.5.3.4.MRP-4.....	41
1.5.3.5.MRP-5.....	41
1.5.3.6.MRP-6.....	41
1.5.3.7.MRP-7.....	42
1.5.3.8. MRP-8 ve MRP-9.....	42
1.5.4.Meme Kanseri Rezistans Proteini (Breastcancerresistance protein; BCRP ABCG2, MXR, ABCP).....	42
1.6. Glutasyon S-Transferaz Ve İlaç Direnci	44

1.7. Glutasyon ve Glutasyon Bağımlı Enzimlerin İlaç Transferinde Rolü.....	45
2. Materyal ve Yöntem	49
2.1. Materyal	49
2.1.1. Hasta Dokularının Toplanması ve Klinik Bilgiler	49
2.2. Yöntem	51
2.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	51
2.2.1.1.Solüsyon Hazırlanışı.....	51
2.2.2.Kullanılan Cihazlar.....	51
2.2.3. Parafine Gömülü Dokulardan Protein Ekspresyonu.....	52
2.2.3.1. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi	52
2.2.4. İstatistiksel Analiz	53
3. Bulgular	54
3.1. Kemoterapi Almış Meme Kanserli Hastaların GST Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması.....	54
3.2. Kemoterapi Almış Meme Kanserli Hastaların Çoklu İlaç Dirençlilik Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması.....	60
3.3. Kemoterapi Almamış Meme Kanserli Hastaların GST Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması.....	66
3.4. Kemoterapi Almamış Meme Kanserli Hastaların Çoklu İlaç Dirençlilik Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması.....	72

3.5. Kemoterapi Almış ve Kemoterapi Almamış Meme Kanserli Hastaların GST ve Çoklu İlaç Dirençlilik Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması.....	78
4.Sonuçlar ve Tartışma	95
KAYNAKLAR	101
ÖZGÇMİŞ	121



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>ÇİZELGE</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Meme kanserinin TNM Sınıflandırması	20
1.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen meme kanserinin histolojik Sınıflandırılması	25
1.3. I. Faz Ve II. Faz Reaksiyon Tipleri Ve Görev Alan Enzimler.....	33
1.4. GST Enzim Ailesi Substratları.....	35
2.1. Çalışmaya konu olan hastaların klinik bilgileri	49
3.1. Kemoterapi almış hasta grubunda pozitif boyanma görülen hasta sayıları.....	53
3.2. Kemoterapi Almış Hasta Grubunda (Aynı Hasta İçin) Normal Dokulara Oranla Tümörlü Dokularda Protein İfadelerinin Yüksek Olduğu Hasta Sayıları.....	55
3.3. Kemoterapi Almış Hasta Grubunda GST İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması	57
3.4. Kemoterapi almış hasta grubunda pozitif boyanma görülen hasta Sayıları.....	59
3.5. Kemoterapi almış hasta grubunda (aynı Hasta için) Normal dokulara oranla Tümörlü Dokularda protein ifadelerinin yüksek olduğu hasta sayıları.....	61
3.6. Kemoterapi Almış Hasta Grubunda Çoklu İlaç Dirençlilik İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması.....	63
3.7. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda Pozitif Boyanma Görülen Hasta Sayıları.....	65

3.8. Kemoterapi almamış hasta grubunda (aynı Hasta için) Normal dokulara oranla Tümörlü Dokularda protein ifadelerinin yüksek olduğu hasta sayıları.....	67
3.9. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda GST İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması.....	69
3.10. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda Pozitif Boyanma Görülen Hasta Sayıları.....	71
3.11. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda (Aynı Hasta İçin) Normal Dokulara Oranla Tümörlü Dokularda Protein İfadelerinin Yüksek Olduğu Hasta Sayıları.....	73
3.12. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda Çoklu İlaç Dirençlilik İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması.....	75
3.13. Kemoterapi Almış ve Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda GST ve Çoklu İlaç Dirençlilik İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması.....	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. Memenin yapısı ve kanser gelişimi	24
1.2. .Glutasyonun oluşum mekanizması	27
1.3.Ksenobiyotik Mekanizması.....	29
1.4.P Glikoprotein Moleküler Yapısı.....	39
1.5.ABC taşıyıcı ailesindeki bazı proteinlerin moleküler yapısı.....	48
3.1.Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTM1 proteini.....	78
3.2. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTP1 proteini.....	79
3.3. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTK1 proteini.....	80
3.4. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTO1 proteini.....	81
3.5. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTT1 proteini.....	82
3.6. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTA1 proteini.....	83
3.7. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTZ1 proteini.....	84
3.8. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTS1 proteini.....	85
3.9. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP1 proteini.....	86
3.10. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP2 proteini.....	87
3.11. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP3 proteini.....	88
3.12. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP7 proteini.....	89
3.13. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal BXP21 Proteini.....	90
3.14. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal BXP34 proteini.....	91
3.15. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MDR1 proteini.....	92

SİMGELER DİZİNİ

°C	Derece santigrat
μ	Mikron

KISALTMALAR DİZİNİ

T.C.	Türkiye Cumhuriyeti
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside glutasyon
GST	Glutasyon S-Transferazlar
MDR	Multi DrugResistance
MRP	Multi-drug rezistans ilişkili protein
BCRP	Meme Kanseri Rezistans Proteini
TNM	T: primer tümör; N: bölgesel lenf bezleri; M: uzak metastaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
RNA	Ribonükleik asit
HRP	Horseradishperoxidase
ml	Mililitre
μm	Mikrometre
μl	Mikrolitre
dk	Dakika
rpm	Dakikadaki devir sayısı
sa	saat

1.Giriş ve Amaç

Kanser, hücrelerin kontrol dışı bir şekilde çoğalması, invazif nitelikte olması ve metastaz yapması ile kendini gösteren ve halen gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri açısından bakıldığında kalp-damar hastalıklarından sonra ikincisırada yeralan bir hastalıktır [1]. En sıkgörülen kanser türleri erkeklerde akciğer(%22), kolorektal(%12) ve prostat(%11) ikenkadınlarda i meme(%26), kolorektal(% 14) ve midedir(% 7) [2].

Meme kanseri bütün dünyada kadınlar arasında görülen en önemli kanser türlerinin başında gelmektedir. Yapılan bazı araştırmalara bakıldığında ABD'de kadın kanserlerinin %29.7'sini (1998) ve Türkiye'dekikadın kanserlerinin %26'sını (1995) oluşturduğu görülmektedir. İnsidansında artışarağmen erken tanı yöntemleri ve etkin tedavi yaklaşımlarıyla mortalitesi azalma eğilimi göstermektedir [3].

Kanser tedavisinde yaygın olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemleridir. Daha az kullanılan tedavi yöntemleriise hedefe yönelik, biyolojik tedavi ve hormon tedaviyöntemleridir. Bu tedavi yöntemlerinin tek başına veya birlikte uygulanması ile üst düzeyde regresyon sağlanması amaçlanır [4].

Kanser tedavisinde karşılaşılan klinik sorunlardan birisi de hastalara uygulanan kemoterapiye karşı tümör hücrelerinin geliştirdiği dirençtir. Var olan ve günümüzde kansere karşı kemoteröpatik olarak kullanılan antikanser ilaçların çoğu, tümör hücrelerine sitotoksik etki göstererek onların büyüme ve çoğalmalarını önlerler. Ancak kanser tedavisinde kesin tedavideki amaç, vücutta tek bir malign hücre kalmaksızın tüm hücrelerin yok edilmesidir. Fakat geline son noktada böyle bir tedavi birkaç istisna dışında hala mümkün olmamıştır. Tümör hücreleri kemotörapatik ajanlara karşı, bazı kanser türlerinde kendiliğinden, bazılarında ise kemoterapiden sonra direnç mekanizmaları gelişir [5,6]. Tümör hücrelerinin

gösterdiği bu ilaçlara karşı direnç, ilaçların hücre dışına atılmasını sağlayan membran proteinlerinin ekspresyonunun bir sonucudur ve ilaçların hücre içindeki konsantrasyonlarının düşmesine neden olmaktadır [7] . Bu membran proteinlerinden en önemli üyelerinden biride ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcı proteinleridir.Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilaç metabolizmasındaki değişiklikler, açıklanan bu ilaç dirençlilik proteinlerinin yanında diğer hücre içi proteinlerinde etkin olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, alkilleyici özellikteki kanser ilaçlarına gelişen dirençte, hücre içi glutatyon ve glutatyon S- konjugat seviyelerinin artmasının rolünün olduğu bildirilmiştir. Glutatyon S-transferazlar, endojen ve ekzojen kaynaklı, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin glutatyon ile konjugasyonunu sağlayarak, genellikle daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizleyen II. Faz detoksifikasyon enzim ailesidir [8].

1.1.Meme Kanseri

Kadınlar arasında en sık rastlanan kanser türü meme kanseridir.Kadınlardaki kanserlerin hemen hemen hepsinin %33'ünden ve kanserle bağlantılı ölüm oranlarının %20'inden sorumludur. Kansere bağlı ölümlere bakıldığı zaman ilk sırayı akciğer kanseri alırken hemen ardından meme kanseri ikinci sırada gelmektedir [9]. Meme kanserinin yıllar geçtikçe görülme sıklığının artmasına karşın, erken tanı ve tedavi süreçlerindeki gelişmeler sayesinde ölüm oranlarında düşüş görülmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın verileri bakıldığında Türkiye'de meme kanseri insidansının kadınlar arasında %35 oranında olduğu görülmektedir [10].Meme kanseri başlı başına tek bir hastalık olarak adlandırılırken farklı biyolojik

davranış gösteren alt grupları olan, prognoz ve tedavi seçenekleri bakımından heterojen bir hastalık olarak kabul edilebilir [11].

1.1.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri Erkeklerdeki görülme riski yalnızca %1'dir ve hastaların %90'ında östrojen reseptör (ÖR) pozitifdir [12]. Amerika Birleşik Devletlerinde meme kanseri kadınlardagörülen kanser türlerinin %31'sini oluşturmaktadır. Meme kanserli hastaların tüm evreler için yıllık sağkalım oranı %88.8'dir[13].

Hastalığın insidansı 1980'li yıllara kadar hemen hemen sabit kalmışken bu tarihten sonra 1987 yılına kadar her yıl %3.7 kadar artmıştır. 1987 ile 2001 yılları arasındaki insidans artışı %0.5 seviyesine inmiştir. 2001-2004 yılları arasında meme kanseri insidansı azalmaya devam ederek %0.2'lere gerilemiştir. Bu azalmanın nedeni olarak postmenozopale dönemde hormon replasman tedavisinin rutin uygulamadan çıkarılması ve sağlıklı yaşam şartlarının artması gösterilmektedir [14]. Bütün dünyada insidans, mortalite ve sağkalım geniş varyasyonlar göstermektedir. Bunun nedeni etnik köken, yaş, beslenme ve yaşam stili gibi kompleks faktörlerden kaynaklanmaktadır [15].

Meme kanseri Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kanserden ölüm sebepleri arasında birinci sıradadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 2009 kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 40.6/100.000 olarak bildirilmiştir [16].

1.1.2.Meme Kanseri Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik olarak meme kanseri üzerinde birçok araştırılma yapılmış malign tümör olmakla birlikte, henüzinsan meme kanserinin sebepleri bilinmemektedir. Çevresel, genetik, sosyobiyojik, psikolojik etkenlerin, hormonal ve karsinojenlerin, virüsler ve iyonizan radyasyon gibi ajanlarınmutasyonlara sebep verebileceği ve kromozomal mutasyonların da insanlarda kanseri meydana getireceği gelişimi ile yakından ilişkili olduğu kabul edilmekle birlikte, etkenler çok karmaşık bir şekildebirbirleriyle bağlantılı olarak gelişmektedir. Ancak meme kanserli kadınların %70-80 kadarı bu risk faktörlerini taşımamaktadır [17,18].Meme kanseririsiki kadınların yaşadıkları süre boyunca doğum sayısına bağlıdır [19]. Yaş, kesintisiz adet görme, ailesel, genetik, coğrafiçeşitlilik, ilk doğum yaşı, gebeliğin, doğumdan önce sonlandırılması(özellikle ilk üç ayda) ve fibrokistik değişiklikler gibibelli başlı unsurlar meme kanseririsikiniartırmaktadır [17,20,21]. Fiziksel hareket eksikliği ise meme kanseriesteoporoz, kardiyovaskülerhastalıklar ve tip 2 diabetes mellitus için bağımsız bir risk faktörüdür [22, 23].

1.1.2.1.Benign Meme Hastalığı

Proliferatif meme hastalığı teşhisi konulan biopsiyle birlikte ilkyıl içinde meme kanseri oluşma riski yüksektir. Proliferatif değişikliğin var olmadığı lezyonlarda riskartışı yoktur. Atipide birinci derecede akraba meme kanseriolması ile bir interaksyon bildirilmiştir(22). Bu kimselerde nonproliferatif hastalıklı kadınlara oranla meme kanseririsiki 11 katı fazladır. Pozitifaiile hikayesi ve atipik hiperplazi gösterdiği bilinen kadınlarda 15 yılda meme kanseri oluşma riski %25

iken,negatifaiile hikayesi olan atipik hiperplazililerde bu risk %8 bulunmuştur. Biyopsi ile proliferatif hastalık teşhisikonulmasının ardından östrojen kullanma miktarının da meme kanseri riskini arttırdığı gösterilememiştir.Bazı risk faktörlerinin bilinmesi, kanserin gelişme olasılığını azaltmaktadır.

1.1.2.2.Cinsiyet

Erkeklerde %1'den az görülme riski bulunurken, kadınlarda ise bu risk yüksek oranlarlaulaşmaktadır [23].

1.1.2.3.Yaş

Meme kanseri'nde yaş büyük ölçü de bir risk faktörüdür. 25 yaşın altında daha az görülmekle birlikte, meme kanserli hastaların %78'i 50 yaş ve üzerinde %22'si ise 50 yaş altındaki kadınlardagörülmektedir [24].

1.1.2.4.Genetik etkenler

Meme kanseri olan hastaların ailelerinde meme kanseri görülme riski iki yada üç kat daha fazladır, böylece genetik etkilerin memekanserioluşumunda etkili olabileceği düşünülmektedir [25, 26,27]. Paul Broca tarafından ilk defa 1866'da meme kanseri'nde ailesel yatkınlık olarak kendi eşinin ailesindedört nesil boyunca 24 kadından 10'unda meme kanseri'nin ortaya çıktığını ileri sürülmüştür. Dahasonra, Macklin ise yaptığı bir çalışmada ise meme kanserli bir kişinin annesinde diğer kadınlara oranla memekanserinin oluşma riskinin 2 kat, kız kardeşinde 2.5 kat daha

fazla olabileceğini göstermiştir. Bu tehlikenin sadece anne ve kız kardeş için değil, anne ve baba tarafındaki tüm kadınlar (büyükanne, teyze, hala, yeğen) içinde geçerli olduğunu ve bu durumun meme kanserinin dışında bir kansere sahip olan kişilerin akrabalarında söz konusu olmadığını ayrıca belirtmiştir. Meme kanserinin ailesel hikayeyle ilgili olarak erken yaşlarda görülme ihtimali varken, hastalık bilateral olmaya eğilimlidir ve özellikle de annesi meme kanseri olan kişilerde ortaya çıkması daha belirgindir [20]. Öncesinde meme kanserine yakalanmış ve tedavisini almış kadınların diğer memesinde de meme kanseri gelişme riski 4 kat fazla olur [23]. Genellikle, meme kanseri'nin ailesel geçmişle bir alakasının olmasının ihtimali ancak %10'dur. Aile hikayesinde meme kanserine sahip olan kadınların üçte biri 17. kromozomdaki BRCA1 (Breast cancer susceptibility gene- meme kanseri'ne yatkınlık geni) geninin mutasyonu ile ilgili olduğu bilinmektedir. BRCA1 geninin mutasyona uğramış yapısı mevcut olan bir kadında 70 yıllık yaşam süresi boyunca meme kanserine yakalanma riskinin %85 olduğu hesaplanmıştır [28,29]. BRCA2 geniyle yakın ilişkili olan bu sendromda hastalık premenopozal dönemde erken yaşta ortaya çıkmakta ve bilateral başlangıç göstermektedir. Meme kanseri oluşma riski %90 olarak hesaplanan bu kişilerde sıkı bir tarama programı uygulanmalıdır [30]. Beyaz kadınlarda meme kanserinin meydana gelme riski daha yüksek olmasına rağmen Afrika kökenli Amerikalı kadınların bu hastalıktan ölme riski daha yüksektir [31].

1.1.2.5. Menarş Yaşı

Erken menarş yaşının meme kanseri oluşumunda bir risk faktörü olduğu gösterilmekle birlikte, menarşın her bir yıl geç olması durumunda ise meme kanserine yakalanma riskinin %20 azaldığı düşünülmektedir [23,25,27]. Ancak,

meme kanserine yakalanma riski yönünden menstruasyon başlama yaşının yanı sıra ilk düzenli menstrasyon görme yaşında oldukça önemlidir. Menarşi takiben düzenli menstruasyon döneminin 1 yıl içinde başlaması, 1 yıldan geç başlayanlara göre riski iki katına çıkarmaktadır. Menarşi erken (12yaş veya öncesinde) yaşta başlayan ve kısa zamanda düzenli menstrüel dönemine geçen kişilerde, kanser riskinin menarşi geç başlayan (13 yaş veya üzerinde) ve uzun süre düzensiz menstrüeldönemleri olan kişilere göre 4 kat fazla olduğu kabul edilmektedir [25,27,32].

1.1.2.6.Menopoz Yaşı

Memekanseri riski hemen hemen her yaş grubunda görülmekle birlikte, daha sıklıkla menopoz dönemin de 45-55 yaş grubu kadınlarda görülmektedir. 20 yaşından önce daha az sıklıkla rastlanmaktadır [33]. 45 yaştan önce menopoza giren kadınlarda meme kanseri riski, 55 yaşından sonra menopoza giren kadınların yarısı kadardır[25,27]. Yani 40 yıl veya daha fazla menstruasyon dönemidevam eden kadınlarda risk aynıdönemi 30 yıl veya daha az olan kadınların iki katıdır. Bilateral ooferektomi veya pelvis bölgesi ışınlama yöntemi kullanılarak yapay menopoz oluşturulması da memekanseri riskini azaltmaktadır. Fakat, 50 yaşından sonra oluşturulan yapaymenopozun, unilateral ooferektominin ve basithisterektominin meme kanseri oluşumunda risk azaltmaya yönelik olduğu gösterilememiştir [22].

1.1.2.7.İlk Hamilelik - İlk Doğum Yaşı

İlk olarak Mac Mahan; hamile kalmanın ve ilk hamilelik yaşının meme kanseri oluşumuyla bağlantılı olabileceğine dikkat çekmiş, ve bekar veya doğum

yapmamışkadınlarda, kanser oluşma riskinin doğum yapmış kadınlara göre 1.4 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir [34].İlk doğumunu 30 yaşından sonra yapan bir kadınlara, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapmış kadınlarda risk oranında farklı olduğunu söylemiş ve 30 yaşından sonra yapanların meme kanseri olma riskinin 4 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir.[25,27]. Hiç doğurmamış kadınlarda ise 20 yaş öncesinde doğumyapanlara göre riskin 2 kat fazla olması paradoks bir şekilde, evli fakat geç doğum yapankadınlarda meme kanseri riskinin hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha fazla olduğunu ortaya çıkarmaktadır [35]. Bunu yanı sıra çocuk sahibi olma yaşının özellikle şahsi ve mesleki nedenlerle yükselmesi de insidansı artırmaktadır. Son zamanlarda çocuk sahibi olma yaşı 30-40'lı yaşlara kadar geri çekilmektedir. Bu yaşlarda da meme kanserine yakalanma insidansı da artmaktadır.Doğumla birlikte ilk doğum yaşı meme kanseri görülme sıklığını etkileyen diğer bir önemli endojen hormonal sebeptir. İlkdoğum öncesi gerek istek dışı gerekse istekle meydana gelen düşüğün hiçbir koruyucu etkisiyoktur; hatta meme kanseririsikini arttırdığı bile gösterilmiştir. Hiç düşük meydana getirmemiş kadınlara karşın düşükyapan kadınlarda meme kanseririsipi riski 1.5'dir(yüzde 50 fazla), ilk kez 18 yaş altında düşük yapanlarda burisk ise 2.5'dir. [36].

1.1.2.8.Laktasyon

Laktasyonun meme kanserinin meydana gelme olasılığı üzerinde henüz bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bunun yanı sıra laktasyonların uzun sürmesi ovulatar dönem sayınının azalmasına sebep olarak koruyucu bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada bu düşünceye doğru orantılı olarak az beş yıllık bir emzirme süresinin meme kanserine yakalanma riskini %30 oranında

azalttığı bildirilmiştir. Bir diğer çalışma da ise en az 4 en fazla 12 ay emziren kadınlarda ise bu riskin %11; 24 ay veya daha fazla emziren kadınlarda ise %25 oranında azaldığı gösterilmiştir [37].

1.1.2.9.Östrojenler

Östrojenin meme kanseri patogeneğinde overlerin aktivitesiyle yakından ilişkili olması meme kanserinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. [25,27].

Östrojenler meme dokusundaki normal hücreler ve neoplastik hücrelerin büyümesini uyarıda bulunmalarının yanı sıra; replikasyon gösteren hücreler bu uyarıya daha duyarlıdır. Östrojenlerin mitojenik büyüme faktörlerinin salgılanmasının yanı sıra direkt tümör hücrelerinin üzerine de etki etmektedir. Ovulasyon dönemlerinin az olması, düşük riski olan kadınların östrojen seviyelerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır. [28,38].

1.1.2.10.Progesteron

Meme kanseri riskinin kadınlardaki progesteron eksikliğiyle daha fazla arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun dışında, hamilelik süresinde meme dokusunda meydana gelen bazı farklılaşmalarda ve doğum yapmış kadınlarda progesteronun koruyucu bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür.

1.1.2.11.Ekzojen Hormonlar

Menopoz sonrası oluşan değişimler ve hamileliğin önlenmesi için doğal ve sentetik östrojenler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu vücuda dışardan alınan östrojen tedavileri endometrium için karsinojenik olduğu düşünölmüş ve yaygın olarak kullanılan bu östrojen tedavileri az da olsa engellenmeye çalışılmıştır [25,27]. Eğer oral kontraseptifi on yıl ve daha fazla kullanan kadınlarda hiç kullanmayan kadınlara göre meme kanseri oluşma riski %36 artmaktadır. Özellikle de altı aydan daha fazla kullanan 35 yaş altındaki kadınlarda hiç kullanmayan kadınlara göre meme kanseririsikini %70arttırmıştır, bu risk 18 yaş altında oral kontraseptif kullanımında daha da artmaktadır. Meme kanserine kullanılan bu hormonlar her yıl için meme kanseririsikini %3.1 arttırmaktadır. Bununla birlikte postmenopoze olan bir kadın bu ilaçları on yıldan fazla kullanırsa hiç kullanmayanlara oranla meme kanserine yakalanma riski 1.3 kat daha fazladır [31].

1.1.2.12.Beslenme

Meme kanserinin görölme sıklığının ölkeler arasında farklılık göstermesi ve sıklıkla yer değiştiren insanlarda meme kanseri riskinin artmasında sadece genetik etkenlerin önemli olmadığını önemli olan bir diğer etmenin ise çevresel etkenler ve özellikle de beslenme şekilleri olduğunun üzerine yoğunlaşmıştır [32,39]. Beslenme durumları üst sosyal gruplarda daha iyi olduğu düşünölmürse kız çocukları erken ve hızlı olarak gelişmekte ve bunun sonucunda erken adet görmeye sebep [23]. Vücuttaki yağ oranında kan dolaşımında ki östrojen düzeyini arttırarak postmenopozal kadınlarda meme kanserini ayrıca endometriyal kanser riskini artan östrojen düzeyine bağlı

olduğu düşünölmektedir [25, 27]. Ayrıca östrojen miktarlarını ve kanser riskini üreme faktörleri de etkileyebilmektedir [40,41].

1.1.2.13.Boy ve Vücut Ağırlığı

Kadınlarda ki menopoz durumunu vücut ağırlığında etkilediği düşünölmektedir. Premenopoze dönemde eğer vücut ağırlığı düşükse meme kanseri riskinin arttığı, postmenopoze dönemde ise artmış vücut ağırlığı riski arttırmaktadır [33]. Lenf nodu metastazı(postop) aynı derecede obeslerde kolesterol oranı yüksek olanlarda artmıştır [33,42].

1.1.2.17.Alkol ve Sigara

İnsanlarda günlük alkol alımı artarsa meme kanseri riskinin de artacağı her ikisinin arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu yönünde ilişkiler bulunmuştur. Eğer insanlarda alkol tüketimi günlük 15 gr ve daha fazla olursa alkol almayanlara oranla meme kanserine yakalanma riski %50 artırır. Özellikle, alkol kullanımı eğer 30 yaşın altındaysa önemli bir risk faktörüdür. [25]. Sigara içimi, kadınlarda menopoz yaşını erken alması ve östrojen metabolizmasında değişiklere sebep olması nedeniyle meme kanseri riskini önlediği ileri sürölmüştür.[25,43].

1.1.2.18.İyonizan Radyasyon

Olgunlaşmasını tamamlamış bir meme dokusu radyasyona karşı oldukça duyarlı hale gelmiş ve eğer radyasyona maruz kalırsa gelişme bozukluklarına ve meme kanseri

oluşma riskinin artacağı bilinmektedir. Ayrıca akciğertüberkülozu nedeniyle fluroskopik tetkikler çok sık tekrarlanır ve bu da meme kanserinin oluşmasına sebep vermektedir. Ayrıca 40 yaşından sonra yapılan mamografilerin sağladıkları yarar ve katkıların potansiyel risklerinden çok daha önemli olduğu da unutulmamalıdır.

1.1.2.19.Elektromagnetik Alanlar

Erkekler arasında meme kanseri elektrik kablo işinde çalışan bireylerde daha fazla olduğunun bildirilmesi, kadınlarda meme kanseri etyolojisinde elektromagnetik alanların meme kanseri üzerindeki rolünün araştırılmasına sebep olmuştur.

1.1.2.20.Meslek

Meslekleri hemşirelik olan kadınlarda yapılan büyük bir çalışmada, 30 yıldan daha fazla en az ayda 3 gece nöbeti tutan kadınlarda gündüz çalışan kadınlara göre meme kanseririsikinin %40 arttığı gösterilmiştir. Melatonin hormonu, gece saatlerinde en yüksek gündüz saatlerinde ise en düşük düzeylere inmektedir. Bir diğer yapılan çalışmalarda da ise eğer melatonin hormon seviyesi yüksekse meme kanseri riskide %40 daha azolduğu gösterilmiştir. Melatonin hormonu, antioksidan özellik göstermekte olup bazı kanser türlerinin artmasını engellemekte ve bağışıklık sistemini düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Bunun yanı sıra melatonin hormon seviyesinin yatak odasında gece saatlerinde 60-Hz manyetik alana maruz kalanlarda da azalma meydana gelmesi nedeni ile meme kanseri gibi endokrin kanserlerin gelişme riskinde artışa sebep olabileceğinden endişe edilmektedir [44].

1.1.2.21.Geçirilmiş Meme Kanseri Öyküsü

Meme kanseritanısı konulduktan sonra cerrahi müdahale ile alınan tümör dokusundan sonra akalan meme dokusu, meme kanseri oluşumu bakımından risk altındadır. Diğer meme için bu risk her yılı için %0-5-1'dir [36,38]. İn situ kanser tanısı konduktan sonra da invaziv kanser gelişimi için benzer risk mevcuttur [39]. Ancak, meme kanseri oluşmuş bir kadında yaşamı boyunca ikinci bir meme kanseri olma riski %25-30 civarındadır. Meme kanseri'nde metastaz sıklığının bilinmesi önem taşımaktadır. En sık metastaz kemik, akciğer, karaciğerde ve lenf nodları görülmektedir [23].

1.1.2.22.Fiziksel Aktivite

Ağır fiziksel aktivitelerin yanı sıra düzenli olarak yüzen, koşu yapan ve bale yapan bayanlarda menarşlarının geç başlaması ile gözlenmiştir. Bale yapan kızların incelendiği bir çalışmada bale yapanların ortalama menarş yaşı 15.4; kontrol grubunun menarş yaşı 12.5 bulunmuştur [30]. AJCC; emzirme, orta ve yüksek düzeyde fiziksel aktivite ve sağlıklı kilonun sürdürülmesinin meme kanseri riskinin azalmasına yardımcı olduğunu belirtmektedir [37].

1.1.2.23.Stres

Kanserden korunmanın en önemli yöntemlerinden biri de kansere sebep olan risk faktörlerinin belirlenmesidir. Önemli olan risk faktörlerinden birisi de strestir. Hastalıkların en temel sebebi olarak görülen stresin önemi her geçen gün katlanarak

artmaktadır. Stres, fiziksel ve sosyal çevredengelen doğrudan hastalığa neden olmayan, ancak insan bedeninin direncini azalttığı için bedenselve ruhsal hastalıklara neden olan bedensel bir zorlanmadır. Özellikle ruhsal streslerin bağışıklık sistemini T lenfositleri azaltarak baskıladığı ileri sürülmektedir. Bağışıklık sistemindeki bu önemli baskılanma hastalıklara yanıtın gecikmesi ve bunun sonucu olarak enfeksiyon hastalıkları ve kanser riskinin artmasına sebep olmaktadır [45].

1.1.3. Meme Kanserinde Prognostik Faktörler

Meme kanserinin nasıl seyredeceği hakkında bilgi veren ölçülebilir biyolojik özelliklere prognostik faktörler denir. Uygulanacak olan bu faktörler içerisinde, prediktif faktörler tedavinin cevabını belirleyen unsur olarak kabul edilir. Lenf tutulumunun olup olmaması, primer tümörün çapı, tümörün greydi, invazyon yapıp yapmamış olması prognostik faktör olarak nitelendirilirken, tümörün hormon reseptörü ve HER-2 reseptörü ihtiva edip etmemesi ise hem prognostik hem de prediktif özelliği olan faktörlerdir. Prognostik faktör; kanserde hastaliksız yaşam ve genel sağkallım süresini belirlemede kullanılan faktörlerdir.

1.1.4. Meme Kanserinin Sınıflandırılması

Meme kanserinin sınıflandırılması ve tedavisinde yaygın olarak kabul gören yaklaşım klinik ve patolojik evrelemedir. 1942’ de Pierre Deroix tarafından uzak metastaz durumu, tümör boyutu ve lenf nodu gibi morfolojik özellikler dikkate alınarak ilk Tümör-Nod(lenf)-Metastaz (TNM) sınıflandırmasını gerçekleştirdi. Daha sonra, Pierre Deroix’ in TNM sınıflandırma yönteminden yararlanılarak, 1958

yılında, Ulusal Kanser Birliği tarafından yeni bir TNM temelli meme kanseri sınıflandırmasını oluşturuldu. 1977’ de, Amerikan Kanser Birliği Komitesi (AJCC) kendi TNM temelli sınıflamasını yayınladı. 1987’ de ise, Ulusal Kanser Birliği ve AJCC’ nin oluşturdukları TNM sınıflandırması arasındaki farklar ortaya konularak ortak bir sınıflandırma yayınlandı. Son baskısı AJCC tarafından 2012’ de yayınlanan TNM sınıflandırması, günümüzde meme kanserinin prognoz ve tedavi planının belirlenmesinde en yaygın sınıflandırma olarak kabul edilmektedir.

1.1.5.Meme Kanseriinde TNM Evrelemesi

1.1.5.1.Primer Tümör (T)

Klinik ve patolojik sınıflamalarda primer tümör aynı şekilde tanımlanmaktadır. Fizik muayene tümör boyutunun ölçümü için kullanıldıysa, sınıflamada T1, T2 veya T3 ana grupları, tümör boyutu ölçümü patolojik ve mamografik olarak yapıldıysa T1’ in alt grupları kullanılmaktadır. Primer tümöre yapılan sınıflandırma aşağıdaki gibidir.

- **TX** : Primer tümör saptanamamaktadır
- **T0** : Primer tümör yok
- **Tis** : Karsinoma in situ
- **Tis(DCIS)** : Duktal karsinoma in situ
- **Tis(LCIS)** : Lobuler karsinoma in situ
- **Tis (Paget)**: Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Tümör olan Paget hastalığında sınıflama, tümörün boyutuna göreler.)

- **T1:** Tümörün boyutu maksimum 2 cm veya daha küçük boyutta
- **T1mic:** En büyük 0.1 cm. veya daha az boyutlu mikroinvazyon,
- **T1a:** 0.1cm.<T1a≤0.5cm.
- **T1b:** 0.5cm.<T1b≤1 cm.
- **T1c:** 1cm.<T1c≤2cm.
- **T2:** 2cm.<T2≤5cm.
- **T3:** 5cm.<T3
- **T4:** Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım mevcut
- **T4a:** Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
- **T4b:** Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satelit deri nodülleri T4c T4a ve T4b birlikte
- **T4d:** Enflamatuvar karsinom

1.1.5.2.Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Klinik Sınıflama:

- **NX:** Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örn. daha önce çıkartılmış)
- **N0:** Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- **N1:** İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)

- **N2:** Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin (aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz)

- **N2a:** Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

- **N2b:** Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin (ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda)

- **N3:** Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin(ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı

- **N3a:** İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz

- **N3b:** İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)ında veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz

- **N3c:** İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz

1.1.5.3.Patolojik Sınıflama (pN)a:

Patolojik Sınıflama sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulanan veya uygulanmayan aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre yapılmaktadır

-**pNX:** Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için)

daha önce çıkartılmış veya çıkartılmamış)

- **pN0**: Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör hücreleri(ITH) için ek inceleme yok

- **pN0(i-)** : Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif IHK

- **pN0(i+)** : Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHK, 0.2 mm.den geniş IHK kümesi yok

- **pN0(mol -)**: Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)b

- **pN0(mol+)**: Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)b

- **pN1**: 1-3 arası aksiller lenf nodlarında, ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

- **pN1mi**: Mikrometastaz (0.2 mm.den geniş, 2.0 mm.den geniş değil)

- **pN1a**: 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

- **pN1b**: Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil

- **pN1c**: 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil .

- **pN2:** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz, veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığı internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
- **pN2a:** 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı)
- **pN2b:** Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin metastaz
- **pN3:** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda, veya infraklaviküler lenf nodlarında, veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3' ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz
- **pN3a :** 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2.0 mm.den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz
- **pN3b :** 1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı; veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.
- **pN3c :** Ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

1.1.5.4.Uzak Metastaz (M):

- **MX** : Uzak metastaz bulunamıyor
- **M0** : Uzak metastaz yok
- **M1** : Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

1.1.5.5.Histopatolojik Grade(G):

Meduller karsinom dışında, invaziv lobuler ve müsinöz karsinomlar da dahil olmak üzere tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmektedir.

- **Gx** : Değerlendirilemiyor
- **G1** : İyi diferansiye
- **G2** : Orta derecede diferansiye
- **G3** : Kötü Diferansiye
- **G4** : İndiferansiye

1.1.5.6.Rezidüel Tümör (R):

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örn. Kür için cerrahi rezeksiyon) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanmaktadır.

- **RX** : Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir
- **R0** : Rezidü tümör yok

- **R1** : Mikroskopik rezidü tümör

- **R2** : Makroskopik rezidü tümör [46] (Çizelge 1.1.)

Çizelge 1.1.Meme kanseri TNM sınıflandırması

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0

1.1.6.Meme kanseri Tedavisi

Meme kanseri tanısıyla tedavi altına alınan hastalar kanserin metastaz yapma riski, kanserin evresine ve tedavinin devamlılığına bağlıdır. Erken tanı görmesine rağmen kanserin metastaz yapma riski % 10-85 arasında değişmektedir. Cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal tedavi meme kanserinin tedavisinde en çok kullanılan tedavi yöntemleridir. Ayrıca kök hücre nakli, kemik iliği nakli veya immunoterapi de uygulanmaktadır. Tedavi, başlıca lokal ve sistemik olarak ikiye ayrılmaktadır. Bölgesel tedavideki asıl amaç; cerrahi tedavi ve radyoterapiyle tümörün kendisinin ortadan kaldırılmasıdır. Sistemik tedavinin amacı ise kemoterapi, hormonal tedavi ve immunoterapiyle meme dışına yayılmış kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasıdır [47]

Cerrahi Tedavi: Genel olarak kanser ile mücadelenin birincil aşamasıdır. Kanser teşhisi konulan pek çok hastanın tedavisi hasta dokunun cerrahi işlemle çıkarılması ile başlar. Bu işlemle birlikte koltukaltı lenf bezleri de temizlenir.

Meme kanserinin tedavisinde ilk basamak olan cerrahi müdahalenin birkaç tane uygulama yöntemi bulunmaktadır. Bu uygulamalarda esas önemli aşamalar iki ana basamak şeklindedir ya meme yapısı korunarak alınmaması ya da memenin tamamının çıkarılmasıdır. Geçmişten günümüze kadar yapılan meme kanseri ameliyatları incelendiğinde; önceleri, ameliyatlarda meme dokusunun tamamı meme altındaki kas gruplarıyla birlikte alınan tüm meme dokusunda büyük cerrahiler yapılırken sonralarda yapılan araştırmalarda ve gelişen tıp ile birlikte daha erken konulabilen kanser teşhisleri, yapılan ameliyatların boyutunu da minimal hale getirmiştir. Günümüzde ise yapılan ameliyatlarda sadece kanserli bölgeye müdahale

ve meme dokusunun korunması ve koltukaltı lenf bezlerinde örnekleme yapılarak başarılı sonuçlar elde edilmekte ve neredeyse hastalar aynı gün içerisinde evlerine gönderilmektedir. Eğer memenin tümünün cerrahi müdahale ile çıkarılması uygun görüldü ise plastik cerrahi teknikler ile meme rekonstrüksiyonun yeniden yapılması mümkündür.

Kemoterapi: Kemoterapötik ilaçlar, genellikle intravenöz veya oral uygulanmaktadır. Kana karışan ilaçlar, vücudun diğer bölümlerine yayılarak etkilerini göstermeye çalışırlar. Kemoterapi, adjuvant ve neoadjuvant kemoterapi olmak üzere iki grupta adlandırılmaktadır. Eğer cerrahi tedaviden sonra kemoterapi uygulanırsa adjuvant kemoterapi olarak adlandırılıken, cerrahi tedaviden önce verilirse ise neoadjuvant kemoterapi olarak adlandırılmaktadır. Adjuvant tedavisinin hedefi, vücuda yayılmış olma ihtimali yüksek kanser hücrelerinin yok ederek hastalığın tekrarlama riskinin azaltılmasıdır. Ancak neoadjuvant tedavi ise cerrahi müdahale olmaksızın kanserli dokuya verilerek kanserli bölgenin küçültürerek yok edilmesini amaçlamaktadır. Ayrıca kemoterapi uygulanmasındaki bir diğer amaç, ilk tedaviden hemen sonra veya tanı konulduğunda yaygın hastalığı bulunanlarda uygulanmaktadır. Kemoterapinin ilk aşamasında genellikle paclitaxel(taxol), methotrexate cyclophosphamide, fluorouracil, epirubicin ve doxorubicin(Adriamycin) adlı ilaçların özel karışımları kullanılır.

Radyoterapi: Yüksek enerjili X-ışınları ile kanser hücrelerinin yok edilmesine Radyoterapi adı verilir. Meme kanseri gibi hızlı büyüyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında Radyoterapi son derece etkili bir yöntemdir. Bu tedavinin

dezavantajı olarak sağlam meme hücrelerini yok edilmesi olsa bile zaman içerisinde bu hücreler yenilenebilir.

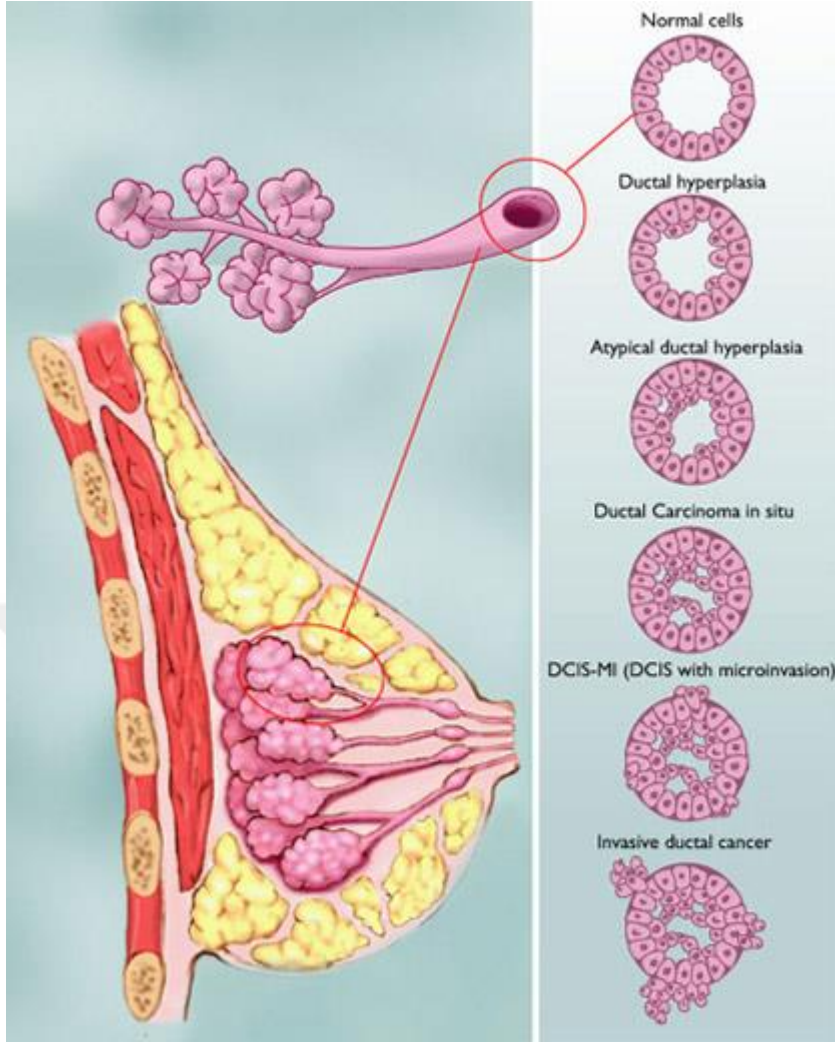
Radyoterapinin amacı; meme koruyucu cerrahinin hemen sonrasında uygulanan cerrahiden geriye kalan kanser hücrelerini yok etmektir. Böylelikle kanserin yeniden medyana gelmesi (nüks) riski azaltılır. Yapılmış olan klinik çalışmalar meme koruyucu cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin nüks riskini %30'dan %10'lara gerilediğini göstermiştir. Bu nedenle radyoterapi tüm meme koruyucu cerrahi yapılan hastalara uygulanır[48].

Hormonal Tedavi: Yapılan testler sonucu kanser hücrelerinde östrojen veya progesteron hormonları için algılayıcılar bulunan kadınlara, östrojenin bu hücreler üzerindeki etkilerini durdurucu ilaçlar önerilebilir. Bu amaçla günümüzde en yaygın olarak kullanılan ilaç tamoxifen'dir. Araştırmalar göstermiştir ki, tamoxifen meme kanserinin yıllık yenileme riskini %26, yıllık ölüm oranını ise %14 oranında düşürmektedir.

Kimyasal Korunma: Malignite (epitelyal bazalmembran invazyonu) oluşmadan kimyasal ajanlarla karsinogenezisin durdurulması veya yavaşlatılmasına kimyasal korunma (Chemoprevention=CP) denilmektedir. Örneğin serbest radikaller ile oluşan DNA hasarının önlenmesi, epitelyal hücre proliferasyonunu baskılamak ve epitelyal hücre farklılaşmasını arttırmaktır. CP ajanları uzun süre kullanmak gerekmektedir; bundan dolayı toksisiteyi çok düşük olmalıdır. Günümüzde meme kanseri kimyasal korunmasında üzerinde çalışmalar yapılan iki ajan vardır: Fenretinid (4hidrosifenil retinamid, 4HPR) ve Tamoksifen.

1.1.7.Meme Kanseri Patolojisi

Meme dokusundaki kötü huylu olan tümör hücrelerinin önemli bölümü adenokarsinomlar oluşturmakla birlikte bu tümörlerin meme dokusundaki duktal-lobüler (süt kanalları-bezleri)biriminden köken aldığı bilinmektedir.Histolojik olarak meme karsinomları in situ ve invaziv karsinomlar olmak üzereiki ana gruba ayrılmaktadır. İn situ karsinomda habis epitelyum hücreleri bazal membranla çevriliyken, invaziv (infiltratif) karsinomda neoplastik hücreler bazal membranı geçerek stromaya invazyon göstermektedirler. Bu sebeple invazivkarsinomlar, lenf ve kan damarlarını aşarak bölgesel lenf düğümlerine ve uzakorganlara metastaz yapabilme yeteneğine sahiptir. (Şekil1.1) Meme kanserlerinin yaklaşık olarak %20'si lobül olarak bilinen süt bezlerinden,%80'i ise lobüler meme ucunu birbirine bağlayan meme kanallarından kökenalmaktadır.En sık rastlanan duktal karsinoma, memenin süt kanallarında başlar. Memekanserinin en sık yayılım gösteren yeri memenin dışına yayıldığında koltuk altındaki lenfatik nodüllerdir. Kanseri hücrelerinin en sık yayıldığı yerler ise; kemik, akciğer, karaciğer ve memedeki diğer lenf nodlarıdır.



Şekil 1.1. Memenin yapısı ve kanser gelişimi

Erken evrede bir meme tümöründe, eğer tümör meme içinde varolduğu yerde kalır yayılım göstermezse 'in situ' veya 'noninvaziv' olarak adlandırılırken, eğer tümör başka alanlara yayılım gösterirse invaziv veya infiltratif olarak adlandırılır. İn situ karsinomlarda kötü huylu olan epitelyal hücreler bazal membranla çevrelenmişken, invaziv (infiltratif) karsinomda ise neoplastik hücreler bazal membranı aşarak stromaya yayılım göstermektedirler. Bu nedenle invaziv karsinomlar lenf ve kan damarlarını geçerek bölgesel lenf düğümlerine sebep olurken ve uzak organlara

metastaz yapabilme kapasitesine sahip olmaktadır. Meme kanseri sık olarak meme dokusu dışında koltuk altındaki lenfatik nodüllere, kemiğe, akciğere, karaciğere metastaz yaptığı görülmektedir. Meme karsinomları histolojik olarak incelendiğinde iki temel grup olan in situ ve invaziv karsinomlar olmak üzere adlandırılmaktadır. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen ve sıklıkla meme kanserinin histolojik sınıflandırılması kullanılmaktadır (Çizelge 1.2.)[49].

Çizelge 1.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Tarafından Önerilen Meme Kanserinin Histolojik Sınıflandırılması

1. In situ karsinom
In situ duktal karsinom
In situ lobuler karsinom
2. Invaziv karsinom
İnvaziv duktal karsinom
İnvaziv lobuler karsinom
Tübüler karsinom
İnvaziv kribriform karsinom
Medüller karsinom
Müsinöz karsinom
İnvaziv papiller karsinom
İnvaziv mikropapiller karsinom
Apokrin karsinom
Sekretuar (juvenil) karsinom
Adenoid kistik karsinom
Metaplastik karsinom
Nöroendokrin karsinom
Enflamatuar karsinom

1.1.7.1. İnvaziv Meme Kanseri

İnvaziv meme kanseri lobüllerin ya da kanalların içinde bulunan anormal hücrelerin bazal membranı geçerek meme dokusuna doğru yayılması sonucu meydana gelen bir kanser türüdür. Busüreç kanserin lenf düğümlerine, ilerleyen zamanlarda ise karaciğer, akciğer ve kemikgibi alanlara yayılmasına neden olmaktadır.

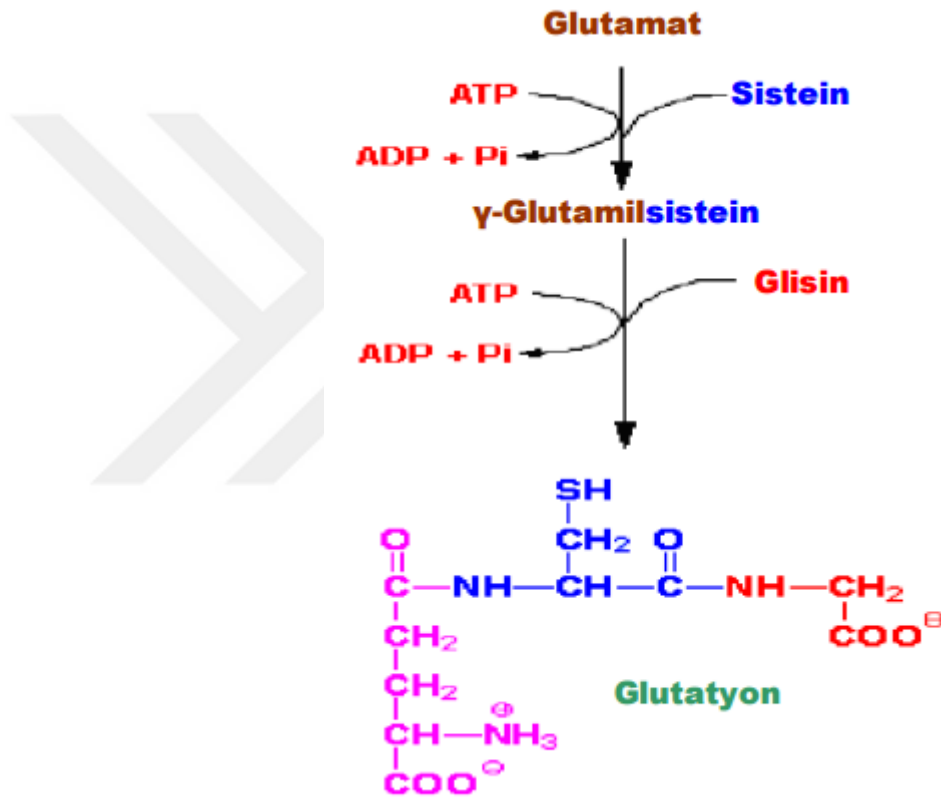
1.1.7.2. İnvaziv Olmayan (İn situ Karsinom) Meme Kanseri

“İn situ”, “özgün yerinde” anlamına gelmektedir. Meme kanserinin bu tipinde kanser hücreleri aynı yerinde kaldığı, herhangi bir çevre dokuya ya da uzaktaki bölgelere metastaz yapmadıkları için bu isimle adlandırıldıkları bilinmektedir. İn situ karsinomlar kendi aralarında başlıca iki ana tipe ayrılmaktadır. Bu tiplerden ilki lobüler karsinom in situdur ki bu tip karsinomda anormal hücre grupları lobül içerisinde çoğaldıklarından bu isimle adlandırılmaktadır. Diğerisi ise duktal in situ karsinomdur ki bu karsinomdaki anormal hücreler süt kanallarının içerisinde çoğaldıkları için duktal in situ karsinom olarak adlandırılmaktadır. İn situ karsinom kanserin erken bir dönemi olup yayılım göstermez. Ancak dahatehlikeli olan invaziv forma dönüşebilmektedir.

1.2. Glutasyon

Glutasyon (GSH); glutamik asid, glisinden ve sistein oluşan, intraselüler konsantrasyonu yüksekolan bir tripeptittir. Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidanolan glutasyon, hücrenin oksido-redüksiyondengesini sürdürüp hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklıoksidanların zararlı etkilerinden

korumaktadır. Proteinlerdeki SH gruplarının korunması ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev almasının yanı sıra amino asitlerin transportunda, protein ve DNA sentezinde önemli rol oynar. Glutasyon dokularda birbiriyle dengede bulunan, indirgenmiş glutasyon (GSH) ve okside glutasyon (GSSG) olmak üzere iki şekilde bulunur. İntrasellüler GSH, selenyum içeren glutasyon peroksidaz enzimi ile GSSG'ye dönüştürülür (Çizelge 1.3.) [50].



Şekil 1.2. Glutasyonun oluşum mekanizması

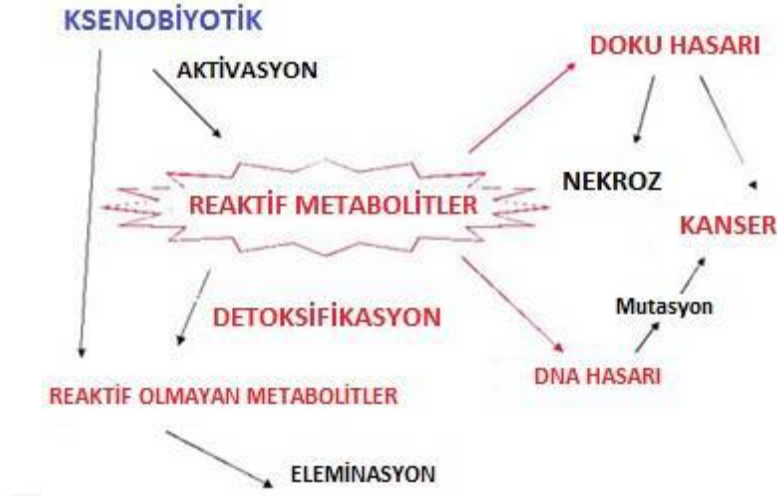
1.2. Glutasyon S-Transferazlar (GST)

İnsanda birçok dokuda bulunan GST'ler, çok işlevli ve geniş spektrumlu substrat özgüllüğü olan enzim ailesidir. GST'lerin bu özelliğinden dolayı savunma

görevlerini potansiyel olaraktoksik kimyasallara maruz kaldıkları için yerine getirirler. GST' ler detoksifikasyon görevini, indirgenmiş glutatyonun (GSH) tiyol(-SH) grupları ile, elektrofilik fonksiyonel gruba sahip olan ksenobiyotiklerin (oksidatif stres, çevresel kirleticiler ve karsinojenler vb.) büyük bir bölümünün elektrofilik bölgelerini nötralize ederek gerçekleştirir. Oluşan ürün suda çözünebilen merkaptürik asittir (N-asetilsistein) ve vücuttan idrarla atılır. Glutatyon S-transferazlar hem sitoplazma da, hem de endoplazmik retikulumda yerleşmiştir. Fakat mikrozomal glutatyon transferaz aktivitesi sitozolik olanlara göre 40 kat daha azdır. Enzimin en fazla aktivite gösterdiği organlar, testis, karaciğer, böbrek, bağırsak ve adrenal bezlerdir [51].

1.4. Ksenobiyotik Metabolizması ve Glutatyon S-Transferazlar (GST)

Karsinogenik maddelerin oluşturduğu etkilerden hücrenin korunmasında detoksifikasyon mekanizmalarının önemi büyüktür. Toksik maddeler, metabolitler, epoksitler v.b. oluşturduğu ksenobiyotiklerin, zararlı etkilerinin moleküller ya da enzim yardımı ile etkisiz hale getirilerek vücuttan dışarı atılmalarını sağlayan mekanizmalar, detoksifikasyon (biyotransformasyon) mekanizmaları olarak adlandırılırlar [52]. Hücre içine giren ksenobiyotikler, ya non-reaktif metabolitlere (reaktif olmayan metabolitlere) katalize edilip vücuttan dışarı atılırlar; ya da aktive olarak reaktif metabolitlere dönüştürülürler. Reaktif metabolitlerin hücre ve/veya dokularda birikmesi ile DNA hasarı, Doku hasarı, nekroz, mutasyonlar ve bunların sonucunda da kanser gibi hastalıklar oluşur. Metabolizmanın bu safhasında aktive olan reaktif metabolitler detoksifiye edilerek non-reaktif metabolitlere dönüştürülürler ve vücuttan dışarı atılırlar.[53].



Şekil 1.3. Ksenobiyotik Metabolizması

Ksenobiyotiklerin metabolizması iki ana reaksiyonda toplanır. Bunlar;

- **I. Faz reaksiyonları:** Yükseltgenme, indirgenme ve hidroliz reaksiyonlarının gerçekleştiği fazdır
- **II. Faz reaksiyonları:** Konjugasyon, metilasyon, asetilasyon reaksiyonlarının gerçekleştiği fazdır

II. Faz reaksiyonları, çeşitli konjugasyon veya sentez olaylarını içerir. I. Faz reaksiyonlarıyla, lipitler ile çözünebilen ksenobiyotik maddeler daha polar molekül haline gelirken, II. Faz reaksiyonlarında ise endojen maddelerle birleşen bu polar metabolitler inaktif hale geldikten sonra eliminasyona uğrarlar. II. Faz reaksiyonları glukuronik asit, sülfat ve GSH (Glutatyon) ile konjugasyon reaksiyonları, asetilasyon ve metilasyon olmak üzere başlıca 3 reaksiyondan oluşur (Çizelge 1.4.).

En sık gerçekleşen konjugasyon reaksiyonlarından biri olan **glukuronik asit ile konjugasyonda (Glukuronidasyon)**; glukuronid substratların oksijen, azot veya kükürt gruplarına bağlanarak glukuronatlar şeklinde atılıma uğramasını sağlarlar. Üridin difosfat glukuronozil transferaz (UDP-glukuronozil transferaz) enzimi reaksiyonları kataliz eden enzim'dir.

Sülfat ile konjugasyon reaksiyonlarında (Sülfasyon); Primer, sekonder, tersiyer alkoller, fenoller ve arilaminler endojen sülfat ile sülfat esterlerini oluştururlar. Bu konjugatlar organizmadan iyonize oldukları ve suda çözündükleri için hızlı bir şekilde atılırlar. Bu reaksiyonların katalizlenebilmesi için önce sülfotransferazların katalizörlüğü eşliğinde sülfat iyonlarının aktivasyonu ile aktif sülfat oluşması (3-fosfoadenozin-5-fosfosülfat) gerekir. Böylelikle, alkol, fenol ve amin grubu taşıyan birçok ksenobiyotik aktif sülfat ile aril sülfat, alkil sülfat veya sülfamatları oluşturur. Sülfotransferazlar ayrıca steroidler, karbohidratlar ve proteinler gibi endojen maddelerin de sülfat esterlerinin oluşmasını kataliz ederler [52].

Glutasyon ile konjugasyon da, Glutasyon GSH (γ glutamil sisteinil glisin) molekülü; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşur. -SH sülfidril grubuna işaret eder ve molekülün alışveriş yapan kısmıdır. Karsinojenik etkilerden korunmada glutasyonun önemli bir rolü vardır. Reaktif ara metabolitleri olan epoksidler ve diğer bazı toksik bileşikler dokularda nükleofilik endojen bileşiklerle özellikle glutasyon ile konjuge edilerek inaktif duruma getirilirler. Glutasyon molekülündeki sülfidril grubu güçlü bir nükleofilik grup gibi hareket eder, epoksid veya bazı toksik bileşiklerin veya

metabolitlerin elektrofilik merkezlerine bağlanarak onları nötralize yani detoksifiye eder. Eğer toksik potansiyeli olan ksenobiyotikler GSH ile konjugasyona uğramasalardı; DNA, RNA veya hücre proteini ile kovalent olarak birleşmekte serbest olacaklar ve sonuçta ciddi hücre hasarlarına yol açabileceklerdi. Bundan dolayı GSH, bazı ilaçlar ve karsinojenler gibi çeşitli toksik bileşiklere karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır [54].

Glutasyon konjugatları vücuttan atılmadan önce daha ileri metabolizasyona uğrarlar. Glutasyona ait glutamil ve glisin grupları spesifik enzimler tarafından uzaklaştırılırlar ve geri kalan sisteinil kısmının amino grubuna bir asetil grubu (asetil KoA'dan sağlanan) eklenir. Sonuçta meydana gelen bileşik idrarla atılıma uğrayan L-asetil sisteinin konjugesi olan merkapturik asittir [54, 55].

Asetilasyon reaksiyonlarında, KoA ile endojen açil grubu (asetil) aktive olur ve oluşan asetil KoA ile ksenobiyotik konjuge olur. Asetilasyonu, multiple şekilleri bulunan ve genelde karaciğer, dalak, akciğer ve bağırsak mukozasında bulunan, N-asetil-transferaz enzimleri kataliz eder. Arilsubstitüe sulfonamidler, Aromatik aminler, substitüehidrazin ve bazı aminoasitler N-asetilasyona uğrarlarken, fenil substitüe alifatik aminler ve alifatikler asetile olmazlar [52].

Metilasyon, diğer birçok konjugasyon reaksiyonlarına göre farklılık gösterir. Konjugasyonla ksenobiyotik veya metabolitin fonksiyonel grubu maskelenir ve suda çözünürlüğü azalabilir. Metilasyonda; Aminler, fenol yapısındaki bileşiklerle, tiyol

grubunu içeren maddeler aktif metil grupları ile N-, O- ve S-metil konjugatlarını oluştururlar. Metil grubunu transfer eden koenzimler N5-metil-tetrahidrofolat, S-adenozilmetiyonin ve vitamin B12 türevleridir. Ksenobiyotiklerin metilasyonunda S-adenozilmetiyonin önemli bir koenzim grubudur. Metiltransferaz enzimleri reaksiyonu katalize eden enzimlerdir. Bu enzimlerin bir kısmı mikrozomlarda yerleşmişken diğer bir kısmı ise hücrenin çözünen fraksiyonlarına yerleşmiştir. Organizmanın normal maddeleri yanında ksenobiyotiklerden kinolin, nornikotin, 3,4-dihidroksibenzoik asit mikrozomal enzimle ve daha az miktarda da etilmerkaptan, merkaptoetanol, tiyourasil, merkaptasetik asit, dimerkaprol metil grubu ile konjuge olurlar [52].

Çizelge 1.4. Faz I ve II. Faz reaksiyon tipleri ve görev alan enzimler [56].

	Reaksiyon Tipi	Görev Alan Enzimler
I. Faz Reaksiyonları	1. Yükseltgenme (oksidasyon)	Sitokrom P-450 monoksijenaz
		Ksantinoksidaz
		Peroksidazlar
		Aminooksidaz
		Monoaminoksidaz
		Dioksijenaz
		Alkol dehidrogenaz
		Aldehit dehidrogenaz
		Superoksit dismutaz
	2. İndirgenme (redüksiyon)	Sitokrom P-450 redüktaz
		Keto-redüktaz
		Glutasyon peroksidazlar
3. Hidroliz	Epoksit hidrolaz	
	Karboksiesterazlar	
	Amidazlar	
II. Faz Reaksiyonları	1. Konjugasyon	Glukuronozil transferaz
		Sulfotransferaz
		Glutasyon S-transferaz
		Glukozil transferaz
		Tiyol transferaz
		Amidsentezi (transaçilaz)
	2. Metilasyon	O-, N-, S- metiltransferazlar
	3. Asetilasyon	N- asetiltransferaz
		Açıltransferaz
	4. Diğerleri	Sülfürtransferaz (rodanez)

İnsanların birçok doku ve organında bulunan çok işlevli ve geniş spektrumlu substrat özgüllüğü olan GST'ler, toksik kimyasallara maruz kalan canlı organizmalarda savunma görevini üstlenirler. GST'ler detoksifikasyon görevini, indirgenmiş glutasyonun (GSH), tiyol (-SH) grupları ile elektrofilik fonksiyonel gruba sahip olan ksenobiyotiklerin (oksidatif strese neden olanlar, çevresel kirleticiler ve karsinojenler gibi) büyük bir kısmının elektrofilik bölgelerini nötralize ederek gerçekleştirir.

Oluşan ürün suda çözünen merkaptürik asittir (N-asetilsistein) ve vücuttan idrarla atılır [57].

GST'ler substratları olan, kolesterol-5,6-oksit, 4-hidroksil-2-nonenal, dopaminokrom, adenin propenal, aminokrom, 9-hidroperoksilinoleik asit gibi endojen moleküllerin; aflatoksin B1-8,9-epoksit, heksaklorobütadien, bütadien, stiren oksit, akrolein, trikloroetilen, metilen klorid, nitrokinolin oksit, etilenoksit gibi çevresel karsinojenlerin; DDT, atrazin, lindan gibi pestisitlerin ksenobiyotik metabolizmasında detoksifikasyonunu sağlarken, başta cis-platin gibi, platin bazlı kanser ilaçları olmak üzere, siklosofamid, klorambusil, fosfomisin, tiyotepe, nitrogliserin, etakrinik asit, asetaminofen, adriamisin gibi ilaçlarında aktivitelerini inhibe ederek hücre içinde bu ilaçlara karşı direncin oluşmasına sebep olurlar.[58].

Enzimatik özelliklerine, primer yapılarına, antikorlarla ilgili reaksiyonlarına, kimyasal affinitelerine, aminoasit dizilerine, yapısal karakteristiklerine ve enzimlerin kimyasal davranışlarına göre GST'ler sitozolik, mikrozomal ve mitokondriyal olmak üzere üç ailede sınıflandırılmıştır. Buna göre sitoplazmik GST'ler: GST Mü (GSTM1-1, GSTM 2-2, GSTM3-3, GSTM4-4, GSTM5-5), GST Alfa (GSTA1-1, GSTA2-2, GSTA3-3, GSTA4-4, GSTA5-5), GST Pi (GSTP1-1), GST Teta (GSTT1-1, GSTT2-2), GST Sigma (GSTS1-1), GST Zeta (GSTZ1-1), ve GST Omega (GSTO1-1, GSTO2-2) olmak üzere 7 sınıfa, glutasyon metabolizmasında ve eicosanoid membrana bağlı proteinler (MAPEG: Membrane-Associated Proteins in Eicosanoid and Glutathione metabolism) olarak da adlandırılan mikrozomal GST'ler; MGST1, MGST2 ve MGST3 olarak üç sınıfa ve son olarak mitokondriyal GST sınıfını oluşturan GST Kappa (GSTK1-1) olmak üzere toplam 11 sınıfta incelenmektedir [59].

1.4.1. Glutasyon S-transferaz enzimlerinin substratları

Glutasyon S-transferaz enzim ailesi, kemoterapötik ilaçlar, çevresel karsinojenler ve endojen moleküller olmak üzere xenobiyotiklerin geniş bir spektrumunu detoksifiye ederler. GST enzimlerinin substratları Çizelge 1.5.'de gösterilmiştir [58].

Çizelge 1.5. GST Enzim Ailesi Substratları

Endojen moleküller	İlaçlar Çevresel	karsinojenler	Pestisitler
4-Hidroksil-2-nonenal	Sisplatin	Bütadien	Lindan
Kolesterol-5,6-oksit	Klorambusil	Akrolein	Atrazin
Adenin propenal	Siklofosfamid	Aflatoksin B1-8,9-epoksit	DDT
9-Hidroperoksi linoleikasit	Tiyotepa	Hekzaklorobütadien	
Dopaminokrom	Fosfomisin	Trikloroetilen	
Aminokrom	Etakrinik asit	Stiren oksit	
	Nitrogliserin	Metilen klorid	
	Adriamisin	Etilenoksit	
	Asetaminofen	Nitrokinolin oksit	

1.5. Meme Kanseri Farmakogenetiği

Bir toplulukta ilaçlara karşı verilen cevapların farklılık gösterdiği ve toplumlar arasında ilaca verilen cevap bakımından da büyük ölçüde değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. İnsanların ilaçlara karşı verdiği cevabın genetik yapısına göre kişiler ve toplumlar arasında değişkenlik göstermesi, çeşitli toplumlarda elde edilecek olan çeşitli genetik veri tabanlarının kullanımıyla “kişiye özel tedavi” fikrinin gelişmesini sağlamıştır. [60, 61]. Farmakodinamik ve farmakokinetik amacına dayalı olan ilaç yanıtındaki farklılıklar, ilaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerde, ilaç taşıyıcılarında, reseptörlerinde veya kofaktörlerindeki genetik varyasyonlardan etkilenebilmektedir [62]. Bu zamana kadar ilaçları aktive eden enzimlerin farmakogenetikleri üzerine birçok çalışmalar yapılmış olup, ilaç taşıyıcılarında teşhis edilen genetik çeşitlilik yeni yeni önem kazanmıştır [63]. Kanseri tedavisinde kemoterapinin etkinliği ilaca karşı kazanılan direnç yüzünden azalmaktadır. Direnç, genellikle tedavide meydana gelen değişiklikler nedeniyle tek bir ilaca karşı da, aynı zamanda daha sıklıkla kimyasal yapıları bir birinden farklı birden fazla ilaca karşı da gelişmektedir [64]. Direnç, intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere ikiye ayrılır. Ekstrinsik direnç, tümör hücrelerine ilaçların ulaşmamasından, intrinsik direnç ise tümör hücrelerinin özelliklerinden kaynaklanmaktadır. İn vitro olarak bilinen intrinsik dirençtir ve 2 gruba ayrılmaktadır: basit direnç, eğer hücreler bir tek ilaca karşı direnç gösterirse, çoklu ilaç direnci (Multi Drug Resistance, MDR) farklı biyokimyasal hedeflere sahip kemostatik ilaçlara karşı çapraz direnç gösterirlerse olur [59].

1.5.1. Çoklu ilaç direnci

Çoklu ilaç direnci, belirli bir ajana karşı dirençli olarak seçilen birçok tümör hücrelerinin çeşitli ilaçlara karşı örneğin vinka alkaloidler, antrasiklinler, taksol, epipodofilotoksinler, kolşisin hem fonksiyonel hem de yapısal bileşiklere karşı çapraz direnç gösteren ilaçlar olarak bilinmektedir [66]. Çoklu ilaç direnci, hastalarda en fazla meydana gelen durum olup belli başlı mekanizmalarla oluşmaktadır. Farmakolojik mekanizmalar, tümörlü hücrelerden ilaçların aktif olarak atılımı esasına dayanmaktadır [65]. İlerlemiş meme ve yumurtalık kanseri gibi tümörlerde başlangıç yanıtından sonra birçok ilaca direnç gelişmektedir[66]. Kanser hücrelerinde görülen çoklu ilaç direnci ile ilgili olarak hücre siklusunda bulunan kontrol noktalarındaki değişiklikler, apoptotik mekanizmalardaki terslikler, hasarlanan hücresel hedeflerin onarımı ve hücre içi ilaç birikiminin azaltılması gibi çeşitli mekanizmalar bilinmektedir. Hücre zarında transmembran olarak yerleşen P-glikoprotein enerji bağımlı bir pompa şeklinde çalışması nedeniyle hücre içi ilaç konsantrasyonunda azalmaya neden olan mekanizmalar arasında en yaygın olanıdır [67, 68]. İlaç direnci birden fazla hücresel mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmalar, insan multi-drug rezistans ilişkili protein (MRP) tarafından ilaçların dışarı pompalanmasını, DNA topoizomerez II gibi ilaç hedeflerindeki değişimleri ve bileşiklerin artan detoksifikasyonunu içermektedir. MDR ise bir transmembran ilaç atılım pompası olarak görev yapan P-gp’i kodlayan MDR1 geninin aşırı ekspresyonu sonucu ortaya çıkmaktadır [66].

P-gp’nin çalışma prensibi günümüzde hala kabul gören modeli “hidrofobik vakum pompası”dır. Bu modele göre substrat direkt olarak proteinin ilaç- bağlama

bölgesine bağlanmakta ve ATP'nin parçalanmasından elde edilen enerji ile hücre dışı ortama pompalanmaktadır [69].

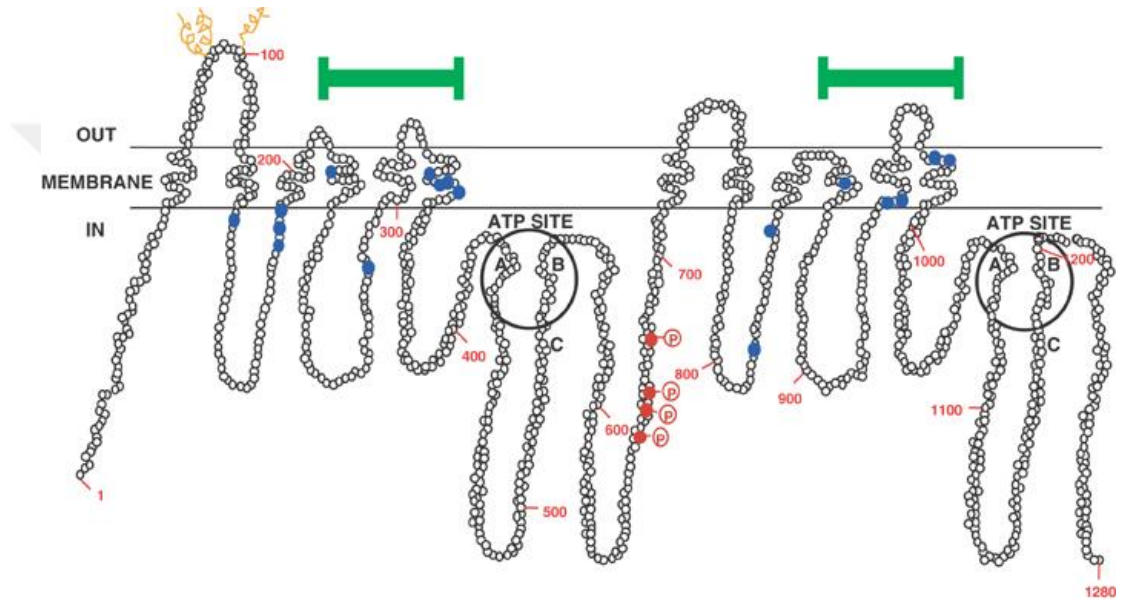
Mamot ve arkadaşları ilaç direnç mekanizmalarını aşağıdaki şekilde tanımlamışlardır;

- İlacın hücreden dışarı pompalanışındaki artış,
- İlacın hücre içine girişindeki azalma,
- DNA tamir yeteneğindeki artma,
- Apoptozise uğrama kabiliyetindeki azalma,
- Glutatyon aracılı direnç[70]

1.5.2. P Glikoprotein (ABCB1; MDR1)

1280 amino asit uzunluğunda ve 170 kDa ağırlığında ki P glikoprotein molekü insanların 7. kromozomda var olan MDR1 geninin ürünüdür [71]. P-glikoprotein, ATP-Binding Cassette (ABC) süper ailesi olarak da isimlendirilen taşıyıcı proteinlerin büyük bir bölümünü oluşturur ve bu aileye benzer yapısal ve fonksiyonel özellikler göstermektedir [72]. ABC taşıyıcı protein ailesi iki ATP bağlayıcı bölge içermektedir ve bu büyük aile iyonlar, amino asitler, proteinler,peptidler,şekerler, ilaçlar ve toksinler gibi bir çok maddenin taşınmasında görev almaktadır[73]. ABC süper ailesi içinde yer alan Pgp, fosforillenmiş ve glikozillenmiş bir protein olup 170 kDa ağırlığındadır [66]. 1280 amino asit içeren P-gp, birbirine büyük ölçüde birbirine benzeyen iki kısımdan oluşmaktadır. Her bir kısım, bir nükleotid bağlama

domaini (NBD) ve yüksek oranda hidrofobik olan altı transmembran domaini (TMD) içermektedir [64]. TMD'lerin ilaç moleküllerinin hücre membrandan geçişinde rol aldığı düşünülmektedir. Proteinin amino ve karboksil terminal uçları ile NBD'ler intrasellular alanda yerleşmiştir. Molekülün N-terminal kısmının ekstrasellüler bölgesinde tek bir glikozillenme bölgesi vardır (Şekil 1.3.) [66].



Şekil 1.4.P Glikoprotein Moleküler Yapısı

Günlük aldığımız gıdaların bileşenleri ve çevresel olarak maruz kaldığımız ksenobiyotikler de P-gp substratı, aktivatörü ya da inhibitörü olabilmektedir. Bu bileşikler, P-gp'in dokulardaki aktivitesinde değişikliğe yol açabilmekte ve substratı olan ilaç ya da bileşenlerin farmakokinetik ve toksikokinetik parametrelerinde klinik açıdan önemli sonuçlara yol açabilecek değişiklikler (tedavi edici etkinliklerinde azalma veya toksik etkilerinde artış) meydana getirebilmektedir.[74] (Şekil 1.4.)

TRANSPORTER	SUBSTRATES	INHIBITORS	INDUCERS
P-gp	Colchicine, digoxin, fexofenadine, Indinavir, paclitaxel, topotecan, vincristine	Cyclosporine A, elacridar, erythromycin, itraconazole, ketoconazole, quinidine, ritonavir, valspodar, verapamil, zosuquidar	Rifampicin, St John's Wort

Şekil 1.5.P Glikoproteininin substrat, inhibitör ve içerikleri

1.5.3.Çoklu İlaç Rezistansı İlişkili Protein 1 (Multidrug resistance associated protein; MRP1-8, ABCC1)

Bu zamana kadar ATP bağımlı taşıyıcı proteinlerin ailesinin bilinen en büyük protein grubudur. MRP'ler organik anyonik taşıyıcılardır(Şekil 1.5.).Örneğin metotreksat gibi anyonik ilaçları ve asidik ligandlar ile konjuge olmuş glukronat, glutatyon, sülfat gibi ilaçları taşırlar. MRP-1, MRP-2 ve MRP-3 doğal organik ilaçlara karşı direnç geliştirir iken, MRP-4 nükleozid analoglarına karşı direnç oluşmasında rolü vardır.

1.5.3.1. MRP-1

MRP-1'in aşırı ekspresyonu sonucu epipodofilotoksinler, vinka alkaloidleri, mitoksantron, doksorubisine karşı belli bir direnç oluşturmakta, epirubisine ve daunorubisin ise oldukça yüksek oranda dirence sebebiyet vermektedir. İki ayrı mekanizma ile Glutatyonun MRP-1'e bağlı direnç oluşmasında rol oynamakta olup, ya MRP-1'in bir substratı gibi ilacı bağlayabilmekte veya ilaçlar MRP-1 tarafından glutatyon aracılıklı olarak taşınabilmektedir. MRP-1 ayrıca modifiye olmamış ksenobiyotiklerin taşınmasında da görev almakta ve sıklıkla bu işlem için glutatyona ihtiyaç göstermektedir.

1.5.3.2.MRP-2

MRP-2, karaciğerden organik anyonların sekresyonunu sağlar. MRP-2 yokluğunda bilirubin glukronid salınımı meydana gelmez (Dubin-Johnson sendromu). En çok fonksiyon gördüğü yerler böbrekler, GİS ve karaciğerdir. Çoğunlukla direnç mekanizmasında MRP-1 gibi rol oynarken, MRP-2 aşırı ekspresyonunda gözlenen direnç MRP-1 aşırı ekspresyonunda asla gözlenmez.

1.5.3.3.MRP-3

Organik anyonların taşınmasını sağlar. MRP-1 ve MRP-2'ye yapı olarak çok benzemesine rağmen, direnç mekanizmasında glutatyon aracılık etmez. En çok bulunduğu yerler karaciğer, pankreas, böbrek üstü bezleri, böbrekler ve GİS'dir. Karaciğerde organik anyonların kana salınımında ve safra tuzlarının uptake'inde rol oynar. Böbrek üstü bezlerindeki rolleri bilinmemektedir.

1.5.3.4.MRP-4

Nükleozid analoglarına karşı direnç oluşmasında rolü vardır. Ayrıca HIV ilaçlarına karşı da [azidotimidin monofosfat ve 9-(2-fosfonilmetoksietil)adenin] direnç oluşmasında rol oynamaktadır.

1.5.3.5.MRP-5

MRP-4 gibi nükleozid analoglarına karşı direnç oluşmasında rolü vardır.

1.5.3.6.MRP-6

En çok karaciğer ve böbreklerden eksprese edilmektedir. Dirençli tümör hücrelerinde MRP-1 ile birlikte MRP-6'nın da aşırı ekspresyonu izlenmektedir.

1.5.3.7.MRP-7

Molekül yapısı MRP-1, MRP-2, MRP-3 ve MRP-6'ya çok benzemektedir. 6. kromozomun kısa kolunda kodlanan MRP-6, bu kromozomu glutatyon metabolizmasındaki genler ile paylaşmaktadır. Glutatyon S-konjugatları ile ilgili ilaçlara karşı birlikte direnç oluşturmaktadır.

1.5.3.8. MRP-8 ve MRP-9

MRP-8'in %40'ı, MRP-9'un %42'si MRP-5 ile identiktir ve diğer MRP'lerden yapısal olarak daha küçüktür. Fonksiyonel olarak ta nükleozid analoglarına karşı direnç oluşmasında, rol oynar ve bu özellikleri MRP-4 ve MRP-5'e benzer.

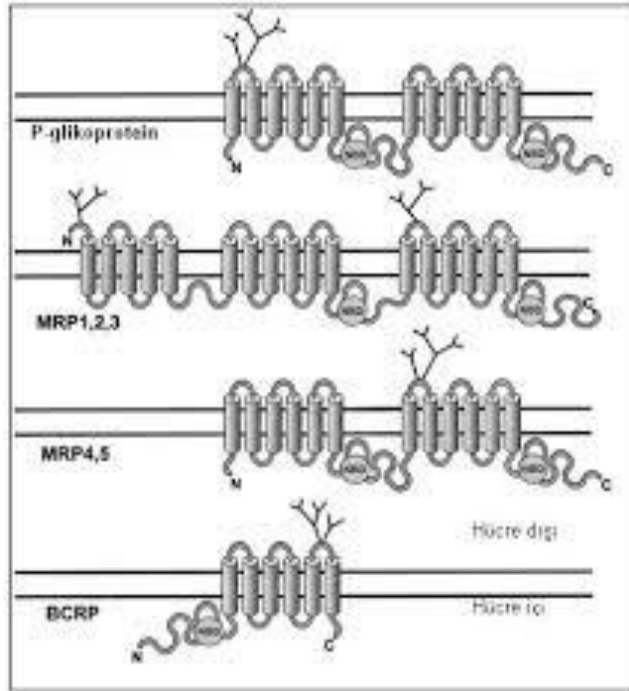
1.5.4.Meme Kanseri Rezistans Proteini (Breast cancer resistance protein; BCRP, ABCG2, MXR, ABCP)

BCRP'de P-gp ve MRP'ler gibi ATP bağımlı taşıyıcı protein ailesinden olup, bu proteinin aşırı ekspresyonu hücre içi ilaç konsantrasyonunu azaltır ve dolaylı olarak ilaç direncine sebep olur. 4. (4q22) kromozom tarafından kodlanmaktadır. ABC protein ailesinden olduğu için ABCG2 olarak ta isimlendirilmiştir. Oral kullanılan

ilaçların barsaklardan uptake'ini de azaltır. BCRP ekspresyonunda artış sonucu hematolojik malinite tedavisinde kullanılan metotreksat, mitoksantron, topoizomeraaz I inhibitörlerine karşı direnç oluşturmaktadır (Şekil 1.5)[74, 75].

<i>Drugs</i>	<i>Dyes/natural substrates</i>	<i>Inhibitors</i>
Mitoxantrone	Rhodamine 123 ^a	Fumitremorgin C (FTC)
Topotecan	Lysotracker	FTC analogues (Ko143)
Irinotecan, SN-38	Prazocin-BODIPY	GF120918
9-Aminocamptothecin	Hoechst 33342	BIB-E
Doxorubicin ^a	Pheophorbide a	Flavopiridol
Daunorubicin ^a	Protoporphyrin IX	CI1033
Epirubicin ^a	Hydrocortisone?	Iressa
Idarubicinol ^a	Estradiol 17- β ?	Novobiocin
Flavopiridol	Estrone?	Reserpine
CI1033		VX-710 (biricodar)
BBR3390		VX-853
Methotrexate ^a		Diethylstilbestrol (DES)
Prazocin		Estrone
Indolocarbazole topoisomerase I inhibitors: NB-506, J-107088		Antiestrogens
		Tamoxifen, and derivatives TAG-11, TAG-139
		Toremifene
Zidovudine (AZT), lamivudine		

Şekil 1.5.BCRP substrat, inhibitör ve içerikleri



Şekil 1.6.ABC taşıyıcı ailesindeki bazı proteinlerin moleküler yapısı

1.6. Glutasyon S-Transferaz Ve İlaç Direnci

Kanser hücrelerinin sitotoksik ajanlara karşı direnç geliştirmesinde çeşitli mekanizmalar söz konusudur. Bunlar içerisinde hücre siklusu, proliferasyon, detoksifikasyon, ilaç transportu (influks, efluks, retansiyon) gibi biyokimyasal mekanizmalar ve DNA replikasyonu ve tamiri gibi mekanizmalar rol oynamaktadır. Anti kanser ilaçlara direnç gelişiminde olası mekanizmaları sıralamak mümkündür;

1. Azalmış hücre içi ilaç düzeyi;

- a. Hücre yüzeyinde reseptör ve ya taşıyıcı kaybı: İlacın hücre içine girişinde azalma,
- b. İlacın hücre dışına atılmasını sağlayan taşıyıcıların aşırı ekspresyonu: İlacın hücre içinde tutulmasında azalma.

2. Apoptotik ve anti apoptotik genlerin ekspresyon düzeylerindeki değişim.

3. Hücresel hedeflerdeki değişiklikler, örneğin; Topoizomerez II inhibitörlerine (doksoru bisin, etoposid, daunorubisin) duyarlılığın azalması,

4. İlacın biyoaktivasyonunda azalma,

5. İlaçla oluşan hasarın iyileşmesin detoleransın gelişmesi, örneğin; alkilleyici ajanlar ile indüklenen DNA hasarı tamirinde artış,

6. Hücresel ilaç detoksifikasyonunda ki artış, örneğin; hücre içi GSH ve GST düzeylerinde artış.

GST'nin ilaç direnci üzerindeki rolünü iki şekilde açıklamak mümkündür:

1. Enzimin ve ilaç direnci proteinlerinin ekspresyonlarındaki ortak artış,
2. Enzimin sinyal iletimindeki rolü.

Tümör hücresine anti-kanser ajanın girmesiyle birlikte hücre içinde GSH düzeyinde ve GST enziminin ifadesinde artış olmaktadır. Hücre içinde GSH en fazla bulunan protein yapısında olmayan ve tiyol grubu içeren bir tripeptiddir. Bu bileşik GST enziminin fizyolojik substratı olarak görev yapmaktadır. Enzim, GSH yardımıyla ksenobiyotiklerin (örneğin; anti-kanser ilaçlar) protein yapısındaki çeşitli pompalar yardımıyla dışarı atılmasına neden olmaktadır. Artan GST aktivitesi ile birlikte ilacın hücre içinde uzun süre kalması bu nedenle zorlaşmaktadır. Kaldı ki, enzime paralel olarak bu dışarı pompalama proteinlerinin [MultiDrug Resistance Proteins (MRPs)] ifadesinde de artış gözlenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, tümör hücrelerin de GSH'ın yüksek düzeylere ulaşmasının ve GST'nin aşırı ekspresyonunun MDR gelişimini ile paralel geliştiği yönündedir [76].

Çoklu ilaç direnci proteini ailesi olan ve ksenobiyotiklerin taşınmasında görevli ATP-bağımlı taşıyıcı protein, ABC proteinleri (ATP Binding Casette Super family Transporters), P-glikoprotein (Pgp), çoklu ilaç direnci ilişkili protein 1 (MRP1 ve ya ABCC1), meme kanser direnci proteini (BCRP veya ABCG2) gibi proteinlerdir ve büyük bir kısmının MDR fenotipine sahip oldukları saptanmıştır. MRP'ler GSH ve GSH konjugatlarının transportuyla onkolitik ajanların hücreden atılımlarına aracılık etmektedir. MRP'ler ve GST'ler arasındaki sinerjizmi gösteren literatürde birçok örnek mevcuttur. Bu sinerjizm, yani ekspresyonlarında ki paralel artış sonucu tümör

hücrelerinin etakrinik asit, etoposid, vinkristin, klorambusil gibi ajanlara karşı direnç geliştirdikleri bildirilmiştir.

1.7. Glutasyon ve Glutasyon Bağımlı Enzimlerin İlaç Transferinde Rolü

Glutasyon konjugatları ATP bağımlı taşıyıcılar tarafından hücrelerden dışarı pompalanmaktadır. Cole ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada glutasyon konjugatlarının taşınmasında, çoklu ilaç dirençli protein olarak adlandırılan (MRP) ve ilaca dirençli MDR substratlarının aracılık ettiklerini bildirmişlerdir. Bu taşıma sistemi hem glutasyon konjugatlarını hem de konjugat olmayan ilaçların taşınmasını kolaylaştırmaktadır. MRP'ler ABC taşıyıcı protein ailesi MRP1, MRP2, MRP3, MRP4, MRP5, MRP6, MRP7, MRP8 ve MRP9 olmak üzere dokuz tane üyesi tanımlanmaktadır.

MRP1'in ilaca dirençli birkaç farklı hücre hatlarında aşırı ekspere olduğu ve son zamanlarda MRP1'in ekspresyonunun Wilde-typep53 ekspresyonu tarafında baskılandığı ileri sürülmüştür. Wilde-typep53'ün MRP'in promotor bölgesinde bulunan SP1 Bölgesinin ilaç transferindeki görevini engellediği bulunmuştur. Ancak MRP1'in ve fonksiyonel olmayan p53 ekspresyonunun kanserli hücrelerle direk ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

MRP2 ise büyük organik anyonik taşıyıcı olarak bilinmektedir ve MRP2'in cisplatin dirençli hücre hatlarında aşırı eksprese olduğu ileri sürülmüştür. Kool ve arkadaşları ise MRP1'in zıttına MRP2'in ilaca dirençli hücre hatlarında cisplatin direncine korele olduğunu bildirmişlerdir [77]. Ishikawa ve arkadaşları ise cisplatin dirençli HL-P/R-CP hücre hatlarında ilacın GS-X pompaları tarafından MRP1 kanalı

tarafından dışarı atıldığını söylemektedir. MRP'lerin cisplatin direncindeki rolü hala tartışmalı olarak kalmaktadır.[78]

GST enzim ailesi de MRP aile gibi geniş bir substrat özelliğine sahiptir. MRP3 ve MRP6'ın glutasyon aracılıklı ilaç taşıma sisteminde rol alıp almağını hala bilinmemektedir.

İlaç metabolizmasında GSH bağımlı enzimlerin MRP'ler ile ilişkili olduğunu ve glutasyon bağımlı detoksifikasyonun kompleks bir yapı olduğunu ayrıca ilaç detoksifikasyonunda bu üyelerden birinin görev alıp almadığı ise muhtemeldir. MRP-1 ayrıca modifiyeolmamış ksenobiyotiklerin taşınmasında görev almakta ve sıklıkla bu işlem için glutasyon ihtiyacı göstermektedir [79].

Kanser tedavisinde ilaca direnç gelişimi tedaviyi etkileyen önemli bir unsurdur. Tedavide kullanılan ilaçlardan önemli bir grubu oluşturan alkilleyici bileşikler söz konusu olduğunda, ilaç direnci, hücrede glutasyon (GSH) ve glutasyon S-transferaz (GST) seviyelerinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Bu mekanizma ile gelişen direncin ortadan kaldırılmasında ilk başlardaki yaklaşım GST'ler ile detoksifiye edilen geleneksel antikanser ilaçlarla kullanımda faydalı olabilecek toksik olmayan GST inhibitörlerinin kullanılmasıydı. Alternatif yeni bir tedavi yaklaşımı ise, tümör hücrelerinde yükselmiş seviyelerde salgılandığı bildirilen GST enziminden (özellikle GST pi (GSTP)) terapötik amaçla yararlanmaktır [1].

Sweeney ve arkadaşları 2000 yılında meme kanserli kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda, GSTP1 Val alleleline sahip olan hastaların, GSTP1 Ile alleleline sahip olanlara oranla sağ kalım sürelerinin daha uzun olduğu gözlenmiştir (P = 0.04) [80].

Marc Maliepard ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada meme kanserli dokularda dirençlilik proteini olan BCRP nin ekspresyonuna bakmış ve BCRP'yi BXP34 ve BXP21 monoklonal antikorlarla belirlemeye çalışmış ve BXP21 BCRP proteinin belirleme de pozitiflik verirken BXP34 negatif korele olmuştur [81].

K.Nooter ve arkadaşları 1997 yılında meme kanserli dokularda yaptıkları çalışmalarında MRP'yi monoklonal antikorlarla ve immünohistokimyasal yöntemle belirleme çalışmışlardır. Sonuç olarak MRP'nin kanserli dokularda aşırı eksprese olduğunu bulmuşlar ve MRP'nin kanserli dokularda önemli bir kemoterapötik ajan olduğunu belirlemişlerdir [82].

W.N Keith ve arkadaşları 1990 yılında meme kanserli dokularda yaptıkları çalışmalarda GST izoenzimlerinden olan GSTP ile MDR-1 geninin korele bir şekilde arttığını belirlemiş ve sonuç olarak kemoterapi alan meme kanserli hastaların MDR-1 geninin ifadesinin önemli olduğunu vurgulamıştır [83].

Fengxi-Suve arkadaşlarını 2003 yılında meme kanseri tümörlerinde de, GSTP geninin varlığının bu tümörlerin kemoterapiye karşı direnç oluşturduğunu göstermektedir [84]

Juliano ve arkadaşları 1976, Ueda ve arkadaşları, 1987;Kanser hücrelerinde, çoklu ilaç direncinin en önemli mekanizması P-glikoprotein (Pgp)olarak bilinen enerji bağımlı ilaç atım pompalarının fazla ekspresyonunun olduğunu bildirmişlerdir [85, 86]

Sun ve arkadaşları 2004 yaptıkları çalışma da P-gp'nin ilacın absorpsiyonu, dağılımı, atılımı gibi işlemlerde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir [87].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Hasta Dokularının Toplanması ve Klinik Bilgiler

Çalışma kapsamında, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na 12.05.2014 tarih, toplantı sayılı ve 15/04 karar sayısı alınan etik kurul onayı doğrultusunda, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü Arşivi'nden alınan parafine gömülü, 50 adet kemoterapi almış meme kanserli hasta dokusu ve 95 adet kemoterapi almamış meme kanserli hasta dokusu kullanılmıştır.

Çalışmaya konu olan 50 adet kemoterapi almış meme kanserli hastaların yaş ortalamaları $58,41 \pm 12,16$ olup, bu hastaların hepsi kadınlardan oluşmaktadır. Hasta bilgileri ve tümör TNM sınıflandırmalarına göre üç farklı tümör evresinde gruplanan hastaların toplamda 25 (%50)'i Evre 2, 17 (%34)'si Evre 3 ve diğer 8 (%16)'si de Evre 4 hastalardır. Hastaların geneline bakıldığında 6 hasta (%12), hastalık teşhisleri konulduğu güne kadar sigara içmekteyken, 44 (% 88) hasta ise hayatları boyunca sigara içmediği bilinmektedir. Çalışmaya konu olan bir diğer grup ise 95 adet kemoterapi almamış meme kanserli hastaların yaş ortalaması $60,14 \pm 12,86$ Olup, bu hastaların hepsi kadınlardan oluşmaktadır. Hasta bilgileri ve tümör TNM sınıflandırmalarına göre üç farklı tümör evresinde gruplanan hastaların toplamda 11 (%11,57)'i Evre 1, 76 (%80)'si Evre 2 ve diğer 8 (%8,43)'si de Evre 3 hastalardır. Hastaların geneline bakıldığında 19 hasta (%20), hastalık teşhisleri konulduğu güne

kadar sigara içmekteyken, 76 (% 80) hasta ise hayatları boyunca sigara içmediği bilinmektedir (Çizelge2.1.).

Çizelge 2.1.Çalışmaya konu olan hastaların klinik bilgileri

		Kemoterapi Almış		Kemoterapi Almamış	
		n	%	n	%
Tümör Evre	I	0	0	11	11,57
	II	25	50	76	80
	III	17	34	8	8,43
	IV	8	16	0	0
Sigara	İçen	6	12	19	20
	İçmeyen	44	88	76	80
Yaş		58,41±12,16		60,14±12,86	
Cinsiyet	Kadın	50	100	95	100

2.2. Yöntem

2.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Primer Antikorlar
- Sekonder Antikor (Biotinylated secondary antikor), (Santa Cruz)
- TBS buffer (Santa Cruz)
- %30' luk H₂O₂ Solusyonu (Sigma)
- Ksilol (Merck)
- Etanol (Merck)
- Metanol (Merck)
- Sodyum Sitrat (Sigma)
- Sitrik Asit (Sigma)
- Protein Blokajı (Normal Swine Serum, Normal Goat Serum) (Santa Cruz)
- ABC HRP (Avidin Biotin Complex Horse Radish Peroxidase) (Santa Cruz)
- Hematoksilen (Shandon)
- DAB (Diamino benzidin) (Santa Cruz)
- Etanol (Merck)
- Metanol (Merck)
- Sodyum Sitrat (Sigma)
- Sitrik Asit (Sigma)
- Protein Blokajı (Normal Swine Serum, Normal Goat Serum) (Santa Cruz)
- ABC HRP (Avidin Biotin Complex Horse Radish Peroxidase) (Santa Cruz)
- Hematoksilen (Shandon)
- DAB (Diamino benzidin) (Santa Cruz)

2.2.1.1.Solusyonların Hazırlanışı

- I. H₂O₂ Blokajı Solusyonu Hazırlanışı: 30 ml %30' luk H₂O₂ üzerine 470 ml metanol ilave edilerek hazırlandı.
- II. Antijen Retrieval Solusyonunun Hazırlanışı (0,01 M, pH: 6.0): 2,101 gr sitrik asit (A) 100 ml distile suda; 0,1 M 14,7 gr sodyum sitrat (B) 500 ml distile suda çözüldü. 27 ml A solusyonundan, 123 ml B solusyonundan alınarak 1500 ml'ye distile su ile tamamlandı.
- III. 0,005 M Tris Tamponunun Hazırlanışı: 60,55 gr tris base, 85,20 gr NaCl 500 ml distile suda çözülür. 370 ml 1 M HCl eklenerek pH: 7,6'ya getirilip 1 lt'ye tamamlanır. (1 ml TBS 100 ml distile suyla dilüe edilerek kullanılır.

2.2.2.Kullanılan Cihazlar

- Etüv
- -20'lik derin dondurucu ve buzdolabı
- pH-metre
- Vortex
- Düdüklü tencere
- Isıtıcı
- Hassa terazi
- Işık mikroskobu
- Fotoğraf makinesi

2.2.3. Parafine Gömülü Dokulardan Protein Ekspresyonu

2.2.3.1. İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

Hastaların normal ve tümörlü dokularından her bir izozim için 4-5 µm kalınlığında poly-L-lysin kaplı lamlara ince kesitler alındı. Dokular, deparafinizasyon için etüvde

70°C’de 1 saat, ısınmış ksilolde 10 dakika bekletildi. Etüvden çıkarılan preparatlar soğuması için oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi ve ardından alçalan alkol serilerinden 1 er dakika geçirildi. Distile suda 1-2 dakika bekletilen preparatlar endojen peroksidaz aktivitesinin inhibisyonu için 10 dakika H₂O₂ blokajında bekletildi. Çeşme suyunda 5 dakika yıkanan preparatlar PBS tampona batırılıp çıkarıldıktan sonra antijen retrieval solüsyonu içerisinde düdüklü tencerede 3 dakika kaynatıldı. Nonspesifik boyanmanın engellenmesi amacıyla protein blocking solüsyonunda 10 dakika bekletilen preparatlara 1 saat süreyle uygun dilüsyon oranlarında hazırlanan antikorlar (GSTP 1/750, GSTM1 1/400, GSTT1 1/350, GSTO1 1/300, GSTK1 1/500, MDR 1/100, MRP1 1/250, MRP2 1/250, MRP 1/250, MRP3 1/250, BXP21 1/100, BXP34 1/150) uygulandı. Aralarda PBS tamponla 3 kere yıkanmak şartıyla örneklere sırasıyla, 10 dakika sekonder antikor ardından streptavidin-proksidaz kompleksi uygulandı. Tekrar 3 kere PBS tamponla yıkanan preparatlar 5 dakika DAB da tutulduktan sonra 1 dakika distile suda yıkandı. 2 dakika hemotoksilende bekletilen preparatlar yükselen alkol serilerinden 1’er dakika geçirilerek ksilolde 5 dakika bekletildi. Son olarak entellan ile preparatlar kapatıldı. İmmunohistokimyasal değerlendirmeler ışık mikroskobunda, dokuların boyanma derecelerine göre; (0): negatif boyanma (protein ifadesi yok), (+1): hafif şiddette protein ifadesi, (+2): orta şiddette protein ifadesi, (+3): şiddetli boyanma ifadesi şeklinde yapıldı [48].

2.2.4. İstatistiksel Analiz

Yapılan çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için MINITAB 14 istatistik yazılım programı kullanıldı. Tümörlü ve normal dokularda protein ifadeleri arasındaki

farklılıklar Mann-Whitney U testi ile tümörlü dokuların protein ifadeleri ile hastaların yaş, cinsiyet, sigara içimi, tümör evre gibi klinik bilgileri arasındaki ilişkilerde Spearman's Rank Correlation testi ile %95'lik güvenilirlik düzeyinde incelendi. Sonuçlar $p < 0,05$ için anlamlı kabul edildi



3.BULGULAR

3.1. Kemoterapi Almış Meme Kanserli Hastaların GST Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması

Genel olarak GST izozimlerinin protein ifadelerinin görüldüğü hastalar incelendiğinde; GSTP1 izoziminin 50 adetkemoterapi almış meme kanserli hastaların tümörlü dokularının 38 (%76)'inde normal dokularının 13 (%26)'sında, GSTT1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokusunun 42 (%84)'sinde, normal dokularının 14 (%28)'ünde; GSTM1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokularında 25 (%50)'sinde, normal dokuların 8 (%16)'inde;GSTK1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokusunun 37 (%74)'sinde, normal dokularının 16 (%32)'ünde; GSTO1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokularında 3 (%6)'sinde, normal dokuların 4 (%8)'inde;GSTA1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokusunun 30 (%60)'sinde, normal dokularının 6 (%12)'ünde; GSTZ1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokularında 38 (%76)'sinde, normal dokuların 12 (%24)'inde;GSTS1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokusunun 12 (%24)'sinde protein ifadelerinin olduğu görüldü.(Çizelge 3.1.)

Çizelge 3.1.Kemoterapi almış hasta grubunda pozitif boyanma görülen* hasta sayıları

	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTK1	GSTO1	GSTA1	GSTZ1	GSTS1
	n/%n**	n/%	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=50)	38/76	42/84	25/50	37/74	3/6	30/60	38/76	12/24
Normal (n=50)	13/26	14/28	8/16	16/32	4/8	6/12	12/24	0

Boyanma skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır.

Buna göre 0; protein ifadesi görülmeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.

*: minimum ve maksimum boyama

** : Yüzdeler satırlara göre verilmiştir.

50 adet kemoterapi almış meme kanserli hastaların tümörlü dokularındaki protein ifadelerinin yüksekliği karşılaştırıldığında toplamda GSTP1 izoziminin protein ifadesinin 33 hastada (%66), GSTT1 izoziminin protein ifadesinin 42 hastada (%84), GSTM1 izoziminin protein ifadesinin de 24 hastada (%48), GSTK1 izoziminin protein ifadesinin 31 hastada (%62), GSTO1 izoziminin protein ifadesinin 3 hastada (%6), GSTA1 izoziminin protein ifadesinin de 25 hastada (%50), GSTZ1 izoziminin protein ifadesinin 35 hastada (%70), GSTS1 izoziminin protein ifadesinin 12 hastada (%24), tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görülürken, normal dokulardaki protein ifadelerinin yüksekliği karşılaştırıldığında ise GSTP1 izoziminin protein ifadesinin 1 hastada (%2), GSTM1 izoziminin protein ifadesinin 2 hastada (%4), GSTK1 izoziminin protein ifadesinin de 3 hastada (%6), GSTO1 izoziminin protein ifadesinin 4 hastada (%8), GSTA1 izoziminin protein ifadesinin 1 hastada (%2), normal dokularda tümörlü dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. GSTT1, GSTZ1, GSTS1’de protein ifadesine rastlanmamıştır. (Çizelge3.2.)

Çizelge3.2.Kemoterapi Almış Hasta Grubunda (Aynı Hasta İçin) Normal Dokulara Oranla Tümörlü Dokularda ve Tümörlü Dokulara oranla Normal DokulardaProtein İfadelerinin Yüksek Olduğu Hasta Sayıları

	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTK1	GSTO1	GSTA1	GSTZ1	GSTS1
	n/%n*	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=50)	33/66	42/84	24/48	31/62	3/6	25/50	35/70	12/24
Normal (n=50)	1/2	0/0	2/4	3/6	4/8	1/2	0/0	0/0

Boyanma skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır. Buna göre 0; protein ifadesi görülmeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.
*: Yüzdeler satırlara göre verilmiştir.

İmmünohistokimyasal skorlamalarının ortalamalarına göre kemoterapi almış meme kanserli hastalarda tümörlü ve normal dokular arasındaki protein ifadelerinin farklılıkları incelendiğinde bütün GST izozimlerinin protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. GSTP1, GSTM1, GSTT1, GSTA1, GSTK1, GSTZ1, GSTS1 izoziminin tümörlü dokularda normal dokulara oranla yüksek düzeyde ifade olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). GSTO1 izozimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p>0,05$) (Çizelge3.3.).



Çizelge3.3.Kemoterapi Almış Hasta Grubunda GST İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması

	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTK1	GSTO1	GSTA1	GSTZ1	GSTS1
TÜMÖR (n=50)	1,36±0,14* (0-3)**	1,68±0,14 (0-3)	0,914±0,16 (0-3)	1,20±0,14 (0-3)	0,10±0,06 (0-1)	0,9±0,13 (0-3)	1,5±0,15 (0-3)	0,24±0,06 (0-1)
NORMAL (n=50)	0,26±0,06 (0-1)	0,28±0,06 (0-1)	0,20±0,06 (0-2)	0,32±0,06 (0-1)	0,08±0,03 (0-1)	0,12±0,04 (0-1)	0,24±0,06 (0-1)	0,0±0,0 (0-1)
T/N	5,2***	6	4,7	3,75	1,25	7,5	6,25	0
P değeri	0,0000	0,0000	0,0017	0,0000	0,8767	0,0000	0,0000	0,0390

Boyama skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyama şiddetine göre hesaplanmıştır.

Buna göre 0; protein ifadesi görülmemeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.

*: ortalama değer±standart mean

** : minimum ve maksimum boyama şiddeti

***: Tümör/Normal oranı

3.2. Kemoterapi Almış Meme Kanserli Hastaların MDR1,MRP ve BXP Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması

MDR1 izozimi 50 adet kemoterapi almış meme kanserli hastaların tümörlü dokularının 44 (%88)'inde normal dokularının 15 (%30)'sında, MRP1 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokusunun 37 (%74)'sinde, normal dokularının 13 (%26)'ünde; MRP2 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokularında 34 (%68)'sinde, normal dokuların 14 (%28)'inde; MRP3 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokusunun 26 (%52)'sinde, normal dokularının 8 (%16)'ünde; MRP7 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokularında 38 (%76)'sinde, normal dokuların 21 (%42)'inde; BXP21 izoziminin 50 hastanın tümörlü dokusunun 4 (%8)'sinde, normal dokularının 2 (%4)'ünde protein ifadeleri görülürken; BXP34 izoziminin hem tümörlü hem de normal dokularında protein ifadesine rastlanmamıştır (Çizelge 3.4.).

Çizelge3.4.Kemoterapi almış hasta grubunda pozitif boyanma görülen* hasta sayıları

	MDR	MRP1	MRP2	MRP3	MRP7	BXP21	BXP34
	n/%n**	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=50)	44/88	37/74	34/68	26/52	38/76	4/8	0
Normal (n=50)	15/30	13/26	14/28	8/16	21/42	2/4	0

Boyama skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyama şiddetine göre hesaplanmıştır.

Buna göre 0; protein ifadesi görülmeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.

*: minimum ve maksimum boyama

** : Yüzdeler satırlara göre verilmiştir

50 adet kemoterapi almış meme kanserli hastaların tümörlü dokularındaki protein ifadelerinin yüksekliği karşılaştırıldığında toplamda MDR1 izoziminin protein ifadesinin 36 hastada (%72), MRP1 izoziminin protein ifadesinin 35 hastada (%70), MRP2 izoziminin protein ifadesinin de 30 hastada (%60), MRP3 izoziminin protein ifadesinin 23 hastada (%46), MRP7 izoziminin protein ifadesinin 35 hastada (%70), BXP21 izoziminin protein ifadesinin de 4 hastada (%8), tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görülürken BXP34 izoziminin tümörlü dokusunda protein ifadesine rastlanmadı. Normal dokulardaki protein ifadelerinin yüksekliği karşılaştırıldığında ise MRP1 izoziminin protein ifadesinin 1 hastada (%2), MRP3 izoziminin protein ifadesinin 1 hastada (%2), MRP7 izoziminin protein ifadesinin de 2 hastada (%4), BXP21 izoziminin protein ifadesinin 2 hastada (%4), normal dokularda tümörlü dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. MDR1, MRP2, BXP34'de protein ifadesine rastlanmamıştır. (Çizelge3.5.)

Çizelge3.5. Kemoterapi almış hasta grubunda (aynı Hasta için) Normal dokulara oranla Tümörlü Dokularda ve Tümörlü Dokulara oranla Normal Dokularda protein ifadelerinin yüksek olduğu hasta sayıları

	MDR	MRP1	MRP2	MRP3	MRP7	BXP21	BXP34
	n/%n*	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=50)	36/72	35/70	30/60	23/46	35/70	4/8	0
Normal (n=50)	0	1/2	0	1/2	2/4	2/4	0

Boyama skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyama şiddetine göre hesaplanmıştır. Buna göre 0; protein ifadesi görülmemeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.
*: Yüzdeler satırlara göre verilmiştir.

İmmünohistokimyasal skorlamalarının ortalamalarına göre kemoterapi almış meme kanserli hastalarda tümörlü ve normal dokular arasındaki protein ifadelerinin farklılıkları incelendiğinde bütün MDR1, MRP1, MRP2, MRP3, MRP7, BXP21 izozimlerinin protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. MDR1, MRP1, MRP2, MRP3 ve MRP7 izoziminin tümörlü dokularda normal dokulara oranla yüksek düzeyde ifade olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). BXP21 ve BXP34 izozimi ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0,05$) (Çizelge 3.6.).



Çizelge 3.6. Kemoterapi Almış Hasta Grubunda MDR1,MRP'ler ve BCRP İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması

	MDR1	MRP1	MRP2	MRP3	MRP7	BXP21	BXP34
TÜMÖR	1,28±0,09* (0-3)**	1,18±0,12 (0-3)	1,02±0,12 (0-2)	0,66±0,09 (0-2)	1,38±0,13 (0-3)	0,08±0,03 (0-1)	0,00±0,00 0
n=50							
NORMAL	0,34±0,07 (0-2)	0,34±0,07 (0-1)	0,28±0,06 (0-1)	0,16±0,05 (0-1)	0,42±0,07 (0-1)	0,04±0,02 (0-1)	0,00±0,00 0
T/N	3,76***	3,47	3,64	4,12	3,28	2	0
P değeri	0,0000	0,0000	0,0000	0,0006	0,0000	0,7329	1,0000

Boyama skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır.

Buna göre 0; protein ifadesi görülmeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.

*: ortalama değer±standart mean

** : minimum ve maksimum boyama şiddeti

***: Tümör/Normal oranı

3.3. Kemoterapi Almamış Meme Kanserli Hastaların GST Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması

Genel olarak GST izozimlerinin protein ifadelerinin görüldüğü hastalar incelendiğinde; GSTP1 izoziminin 95 adet kemoterapi almamış meme kanserli hastaların tümörlü dokularının 30 (%31,57)'inde normal dokularının 2 (%2,10)'sında, GSTT1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 47 (%49,47)'sinde, normal dokularının 33 (%34,73)'ünde; GSTM1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokularında 70 (%73,68)'sinde, normal dokuların 39 (%41,05)'inde; GSTK1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 69 (%72,63)'sinde, normal dokularının 22 (%23,15)'ünde; GSTO1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokularında 17 (%17,89)'sinde, normal dokuların 5 (%5,26)'inde; GSTA1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 40 (%42,10)'sinde, normal dokularının 9 (%9,5)'ünde; GSTZ1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokularında 71 (%74,7)'sinde, normal dokuların 39 (%41,05)'inde; GSTS1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 9 (%9,5)'sinde, normal dokuların 3 (3,15)'ünde protein ifadelerinin olduğu görüldü. (Çizelge 3.7.)

Çizelge 3.7.Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda Pozitif Boyanma Görülen* Hasta Sayıları

	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTK1	GSTO1	GSTA1	GSTZ1	GSTS1
	n/%n**	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=95)	30/31,57	47/49,47	70/73,68	69/72,63	17/17,89	40/42,10	71/74,7	9/9,5
Normal (n=95)	2/2,10	33/34,73	39/41,05	22/23,15	5/5,26	9/9,5	39/41,05	3/3,15

Boyanma skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır. Buna göre 0; protein ifadesi görülmemeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.
*: minimum ve maksimum boyama
**: Yüzdeler satırlara göre verilmiştir.

95 adet kemoterapi almamış meme kanserli hastaların tümörlü dokularındaki protein ifadelerinin normal dokulardaki protein ifadelerine göre yüksekliği karşılaştırıldığında toplamda GSTP1 izoziminin protein ifadesinin 30 hastada (%31,57), GSTT1 izoziminin protein ifadesinin 27 hastada (%28,42), GSTM1 izoziminin protein ifadesinin de 47 hastada (%49,47), GSTK1 izoziminin protein ifadesinin 61 hastada (%64,21), GSTO1 izoziminin protein ifadesinin 14 hastada (%14,73), GSTA1 izoziminin protein ifadesinin de 40 hastada (%42,10), GSTZ1 izoziminin protein ifadesinin 53 hastada (%55,47), GSTS1 izoziminin protein ifadesinin 9 hastada (%9,5), tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görülürken, normal dokulardaki protein ifadelerinin yüksekliği karşılaştırıldığında ise; GSTT1 izoziminin protein ifadesinin 6 hastada (%6,31), GSTM1 izoziminin protein ifadesinin 1 hastada (%1,05), GSTK1 izoziminin protein ifadesinin de 4 hastada (%4,21), GSTO1 izoziminin protein ifadesinin 2 hastada (%2,10), GSTZ1 izoziminin protein ifadesinin 3 hastada (%3,15), GSTS1 izoziminin protein ifadesinin 3 hastada (%3,15), normal dokularda tümörlü dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. GSTP1, GSTA1'da protein ifadesine rastlanmamıştır. (Çizelge3.8.)

Çizelge 3.8. Kemoterapi almamış hasta grubunda (aynı Hasta için) Normal dokulara oranla Tümörlü Dokularda ve Tümörlü Dokulara oranla Normal Dokularda protein ifadelerinin yüksek olduğu hasta sayıları*

	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTK1	GSTO1	GSTA1	GSTZ1	GSTS1
	n/%n**	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=95)	30/31,57	27/28,42	47/49,47	61/64,21	14/14,73	40/42,10	53/55,7	9/9,5
Normal (n=95)	0/0	6/6,31	1/01,05	4/4,21	2/2,10	0/0	3/3,15	3/3,15

Boyanma skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır.

Buna göre 0; protein ifadesi görülmemeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.

*: minimum ve maksimum boyama

** : Yüzdeler satırlara göre verilmiştir.

İmmünohistokimyasal skorlamalarının ortalamalarına göre kemoterapi almamış meme kanserli hastalarda tümörlü ve normal dokular arasındaki protein ifadelerinin farklılıkları incelendiğinde bütün GST izozimlerinin protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. GSTP1, GSTM1, GSTA1, GSTK1 ve GSTZ1 izozleri tümörlü dokularda normal dokulara oranla yüksek düzeyde ifade olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). GSTT1, GSTO1 ve GSTS1 izozimleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0,05$) (Çizelge 3.9.).

Çizelge 3.9. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda GST İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması

	GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTK1	GSTO1	GSTA1	GSTZ1	GSTS1
Tümör (n=95)	0,37±0,06* (0-3)**	0,90±0,11 (0-3)	1,18±0,09 (0-3)	1,36±0,11 (0-3)	0,26±0,06 (0-2)	0,61±0,07 (0-3)	1,24±0,09 (0-3)	0,09±0,03 (0-1)
Normal (n=95)	0,03±0,02 (0-2)	0,60±0,09 (0-3)	0,45±0,05 (0-2)	0,34±0,06 (0-2)	0,06±0,02 (0-2)	0,09±0,03 (0-1)	0,56±0,07 (0-2)	0,03±0,01 (0-1)
T/N P değeri	12,3*** 0,0005	1,5 0,0627	2,62 0,0000	4 0,0000	4,3 0,1253	6,7 0,0000	2,2 0,0000	3 0,4529

Boyanma skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır.

Buna göre 0; protein ifadesi görülmeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi

*: ortalama değer±standart mean

** : minimum ve maksimum boyama

***: Tümör/Normal oranı

3.4. Kemoterapi Almamış Meme Kanserli Hastaların MDR1,MRP ve BXP Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması

MDR1 izozimi 95 adet kemoterapi almamış meme kanserli hastaların tümörlü dokularının 63 (%66,31)'inde normal dokularının 3 (%3,15)'sında, MRP1 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 65 (%68,42)'sinde, normal dokularının 1 (%1,05)'ünde; MRP2 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokularında 32 (%33,68)'sinde, normal dokuların 25 (%26,31)'inde; MRP3 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 25 (%26,31)'sinde, normal dokularının 1 (%1,05)'ünde; MRP7 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokularında 28 (%29,47)'sinde, normal dokuların 14 (%14,73)'inde; BXP21 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 18 (%18,94)'sinde, normal dokularının 5 (%5,26)'ünde, BXP34 izoziminin 95 hastanın tümörlü dokusunun 7 (%7,36)'sinde, normal dokularının 1 (%1,05)'ünde protein ifadeleri görüldü (Çizelge 3.10.).

Çizelge 3.10.Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda Pozitif Boyanma Görülen* Hasta Sayıları

	MDR	MRP1	MRP2	MRP3	MRP7	BXP21	BXP34
	n/%n**	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=95)	71/74,73	63/66,31	80/84,21	30/31,57	78/82,10	18/18,94	7/7,36
Normal (n=95)	17/17,89	12/12,63	63/66,31	8/8,42	62/65,26	5/5,26	1/1,05

Boyanma skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır.

Buna göre 0; protein ifadesi görülmemeyen,1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.

*: minimum ve maksimum boyama

** : Yüzdeler satırlara göre verilmiştir.

95 adet kemoterapi almış meme kanserli hastaların tümörlü dokularındaki protein ifadelerinin normal dokulardaki protein ifadelerine göre olan yüksekliği karşılaştırıldığında toplamda MDR1 izoziminin protein ifadesinin 63 hastada (%66,31), MRP1 izoziminin protein ifadesinin 65 hastada (%68,42), MRP2 izoziminin protein ifadesinin de 32 hastada (%33,68), MRP3 izoziminin protein ifadesinin 25 hastada (%26,31), MRP7 izoziminin protein ifadesinin 28 hastada (%29,42), BXP21 izoziminin protein ifadesinin de 15 hastada (%15,7), BXP34 izoziminin protein ifadesinin de 6 hastada (%6,31) tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha protein ifadesi görüldü. Normal dokulardaki protein ifadelerinin yüksekliği karşılaştırıldığında ise MDR1 izoziminin protein ifadesinin 3 (%3,15), MRP1 izoziminin protein ifadesinin 1 hastada (%1,05), MRP2 izoziminin protein ifadesinin 25 hastada (%26,31), MRP3 izoziminin protein ifadesinin 1 hastada (%1,05), MRP7 izoziminin protein ifadesinin de 14 hastada (%14,73), BXP21 izoziminin protein ifadesinin 2 hastada (%2,10), normal dokularda tümörlü dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. BXP34 izoziminin normal dokusunda protein ifadesine rastlanmadı (Çizelge 3.11.).

Çizelge 3.11. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda (Aynı Hasta İçin) Normal Dokulara Oranla Tümörlü Dokulara Oranla Normal Dokularda Protein İfadelerinin Yüksek Olduğu Hasta Sayıları

	MDR	MRP1	MRP2	MRP3	MRP7	BXP21	BXP34
	n/%n*	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n	n/%n
Tümör (n=95)	63/66,31	65/68,42	32/33,68	25/26,31	28/29,47	15/15,7	6/6,31
Normal (n=95)	3/3,15	1/1,05	25/26,31	1/1,05	14/14,73	2/2,10	0/0

Boyanma skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyanma şiddetine göre hesaplanmıştır. Buna göre 0; protein ifadesi görülmemen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi.

*: Yüzdeler satırlara göre verilmiştir.

İmmünohistokimyasal skorlamalarının ortalamalarına göre kemoterapi almış meme kanserli hastalarda tümörlü ve normal dokular arasındaki protein ifadelerinin farklılıkları incelendiğinde bütün MDR1, MRP1, MRP2, MRP3, MRP7, BXP21 ve BXP34 izozimlerinin protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü. MDR1, MRP1, MRP2 ve MRP3 izoziminin tümörlü dokularda normal dokulara oranla yüksek düzeyde ifade olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). MRP7, BXP21 ve BXP34 izozimleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0,05$) (Çizelge 3.12).



Çizelge 3.12. Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda MDR1,MRP'ler ve BCRP İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması

	MDR1	MRP1	MRP2	MRP3	MRP7	BXP21	BXP34
Tümör (n=95)	1,11±0,08* (0-3)**	0,95±0,08 (0-3)	1,22±0,07 (0-3)	0,36±0,06 (0-2)	1,66±0,10 (0-3)	0,18±0,04 (0-1)	0,07±0,02 (0-1)
Normal (n=95)	0,18±0,04 (0-2)	0,11±0,03 (0-1)	0,86±0,07 (0-2)	0,08±0,02 (0-1)	1,37±0,11 (0-3)	0,05±0,02 (0-1)	0,01±0,01 (0-1)
T/N P değeri	6,1*** 0,0000	8,63 0,0000	1,41 0,0032	4,5 0,0050	1,21 0,0928	4,5 0,1035	7 0,4529

Boyama skorları, pozitif boyanmış tümör dokusu ve uzak periferinde bulunan normal doku hücrelerin boyama şiddetine göre hesaplanmıştır. Buna göre 0; protein ifadesi görülmeyen, 1; hafif şiddette protein ifadesi, 2; orta şiddette protein ifadesi ve 3; şiddetli protein ifadesi şeklinde derecelendirildi
 *: ortalama değer±standart mean
 **: minimum ve maksimum boyama
 ***: Tümör/Normal oranı

3.5. Kemoterapi Almış ve Kemoterapi Almamış Meme Kanserli Hastaların GST ve Çoklu İlaç Dirençlilik Enzimlerinin Protein İfadeleri ve Klinik Hasta Bilgileri ile Karşılaştırılması

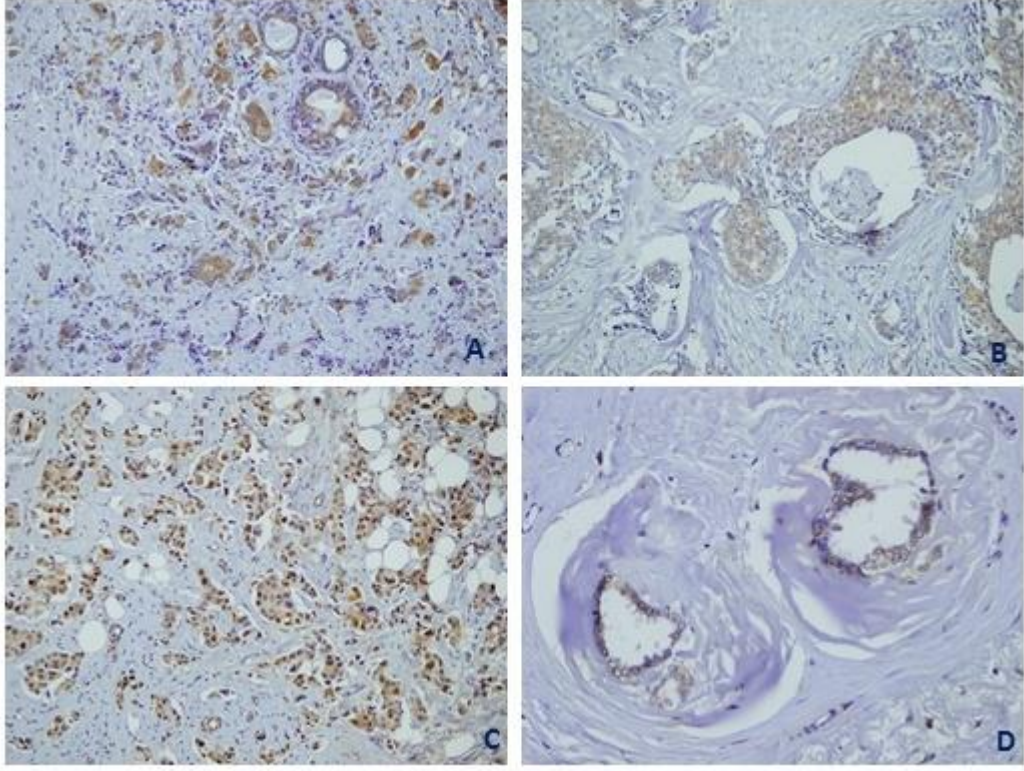
İmmunohistokimyasal skorlamalarının ortalamalarına göre kemoterapi almış ve kemoterapi almamış meme kanserli hastalarda tümörlü dokular arasındaki protein ifadelerinin farklılıkları incelendiğinde GSTP1, GSTT1 ve MRP3 istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). (Çizelge 3.13).



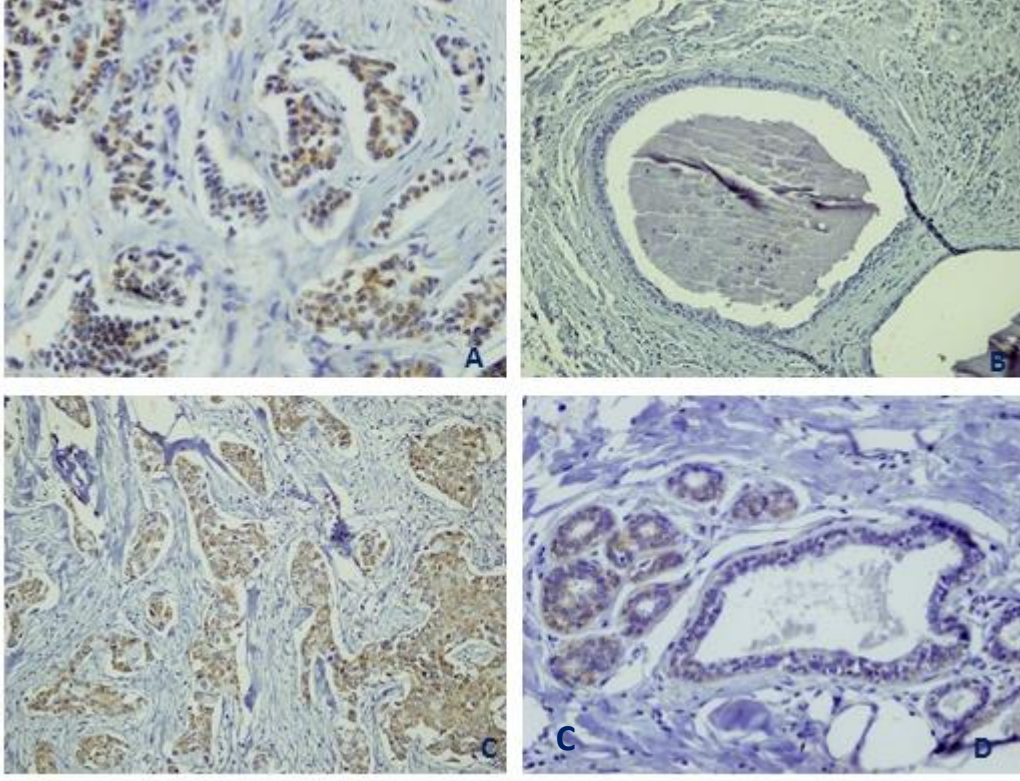
Çizelge 3.13. Kemoterapi Almış ve Kemoterapi Almamış Hasta Grubunda GST ve Çoklu İlaç Dirençlilik İzozimlerinin Ekspresyon Farklılıklarının Karşılaştırılması

		GSTP1	GSTT1	GSTM1	GSTK1	GSTO1	GSTA1	GSTZ1	GSTS1
Kemoterapi almış	n=50	1,36±0,14 (0-3)	1,68±0,14 (0-3)	0,94±0,16 (0-3)	1,20±0,14 (0-3)	0,10±0,06 (0-1)	0,90±0,13 (0-3)	1,5±0,15 (0-3)	0,26±0,06 (0-2)
Kemoterapi almamış	n=95	0,37±0,06 (0-3)	0,90±0,11 (0-3)	1,18±0,09 (0-3)	1,36±0,11 (0-3)	0,26±0,06 (0-0)	0,61±0,07 (0-3)	1,24±0,09 (0-3)	0,09±0,03 (0-1)
T/T p değeri		3,67 0,0000	1,86 0,0001	0,79 0,0675	0,88 0,4008	0,38 0,2416	1,47 0,0792	1,2 0,1922	2,88 0,1466

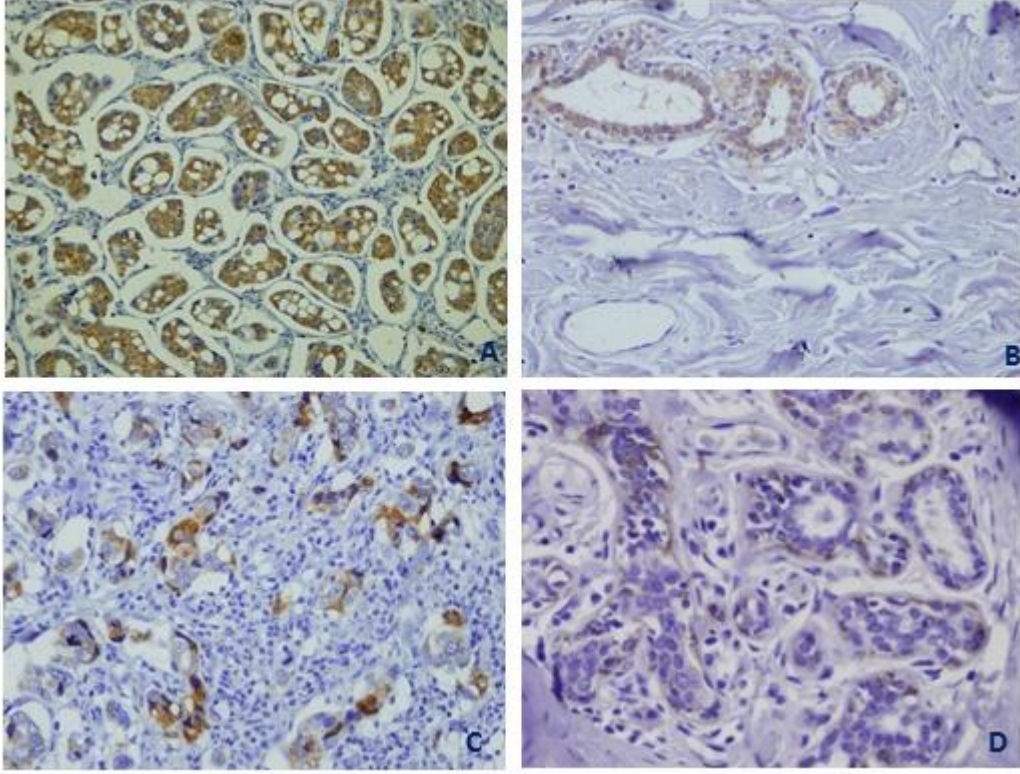
		MDR-1	MRP1	MRP2	MRP3	MRP7	BXP21	BXP34
Kemoterapi almış	n=50	1,28±0,09 (0-3)	1,18±0,12 (0-3)	1,02±0,11 (0-2)	0,66±0,09 (0-2)	1,38±0,13 (0-3)	0,08±0,03 (0-1)	0,00±0,00 0
Kemoterapi almamış	n=95	1,11±0,08 (0-3)	0,95±0,08 (0-3)	1,22±0,07 (0-3)	0,36±0,06 (0-2)	1,66±0,1 (0-3)	0,18±0,04 (0-1)	0,07±0,02 (0-1)
T/T p değeri		1,15 0,2399	1,24 0,1326	0,83 0,2416	1,83 0,0211	0,83 0,1121	0,44 0,2804	? 0,5191



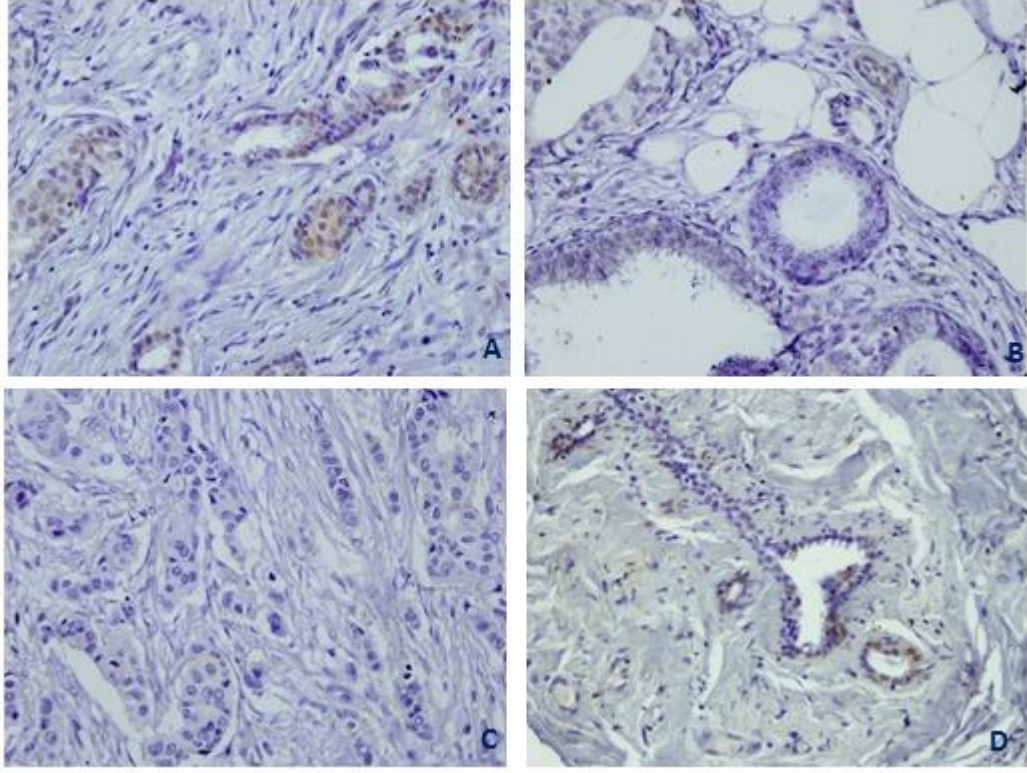
Şekil 3.1. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTM1 proteini (A:Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTM1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTM1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTM1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTM1 400X)



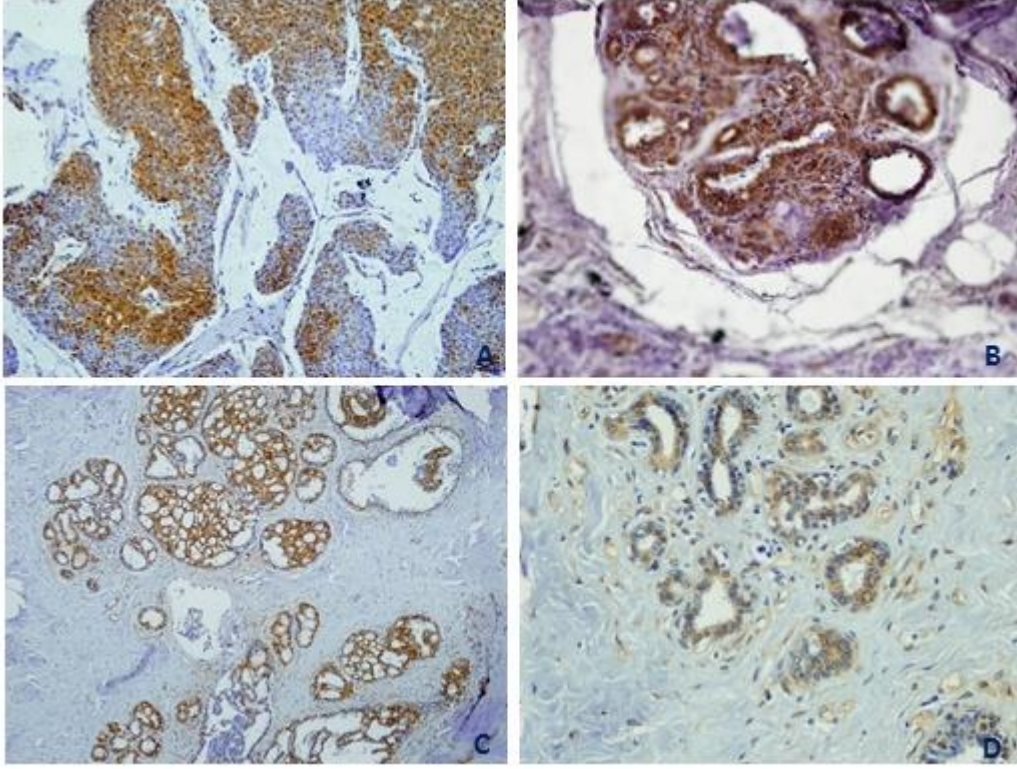
Şekil 3.2. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTP1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTP1 proteinin ifadesi, 400X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTP1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTP1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTP1 400X)



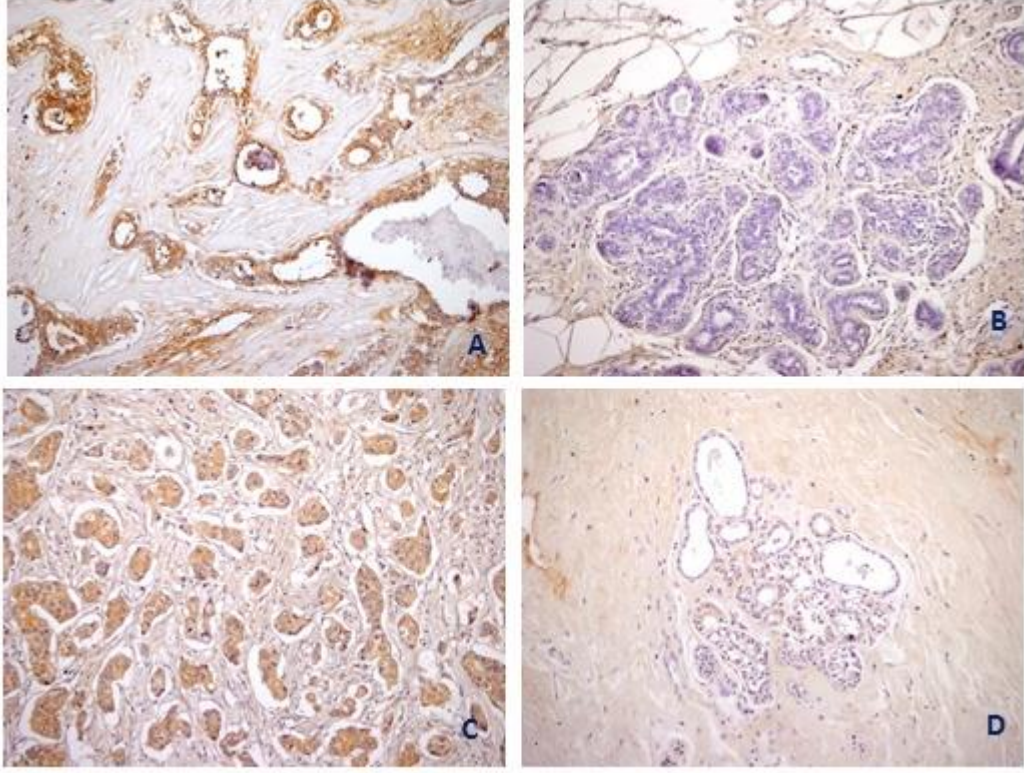
Şekil 3.3. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTK1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTK1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTK1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTK1 400X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTK1 400X)



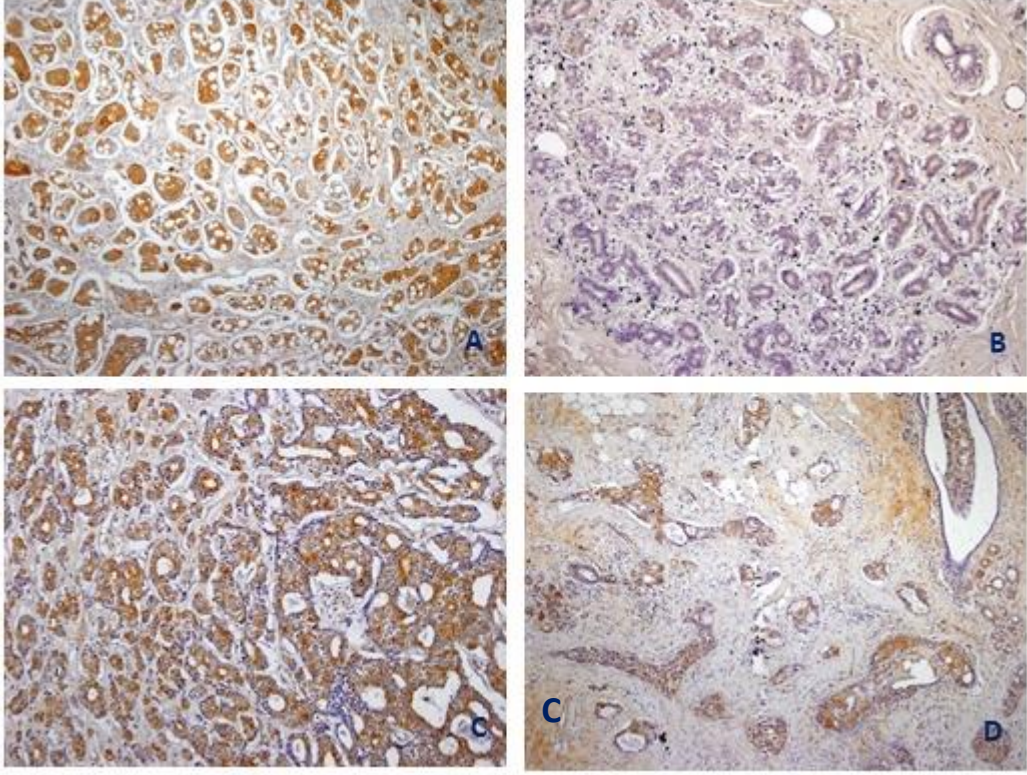
Şekil 3.4. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTO1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTO1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTO1 400X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTO1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTO1 400X)



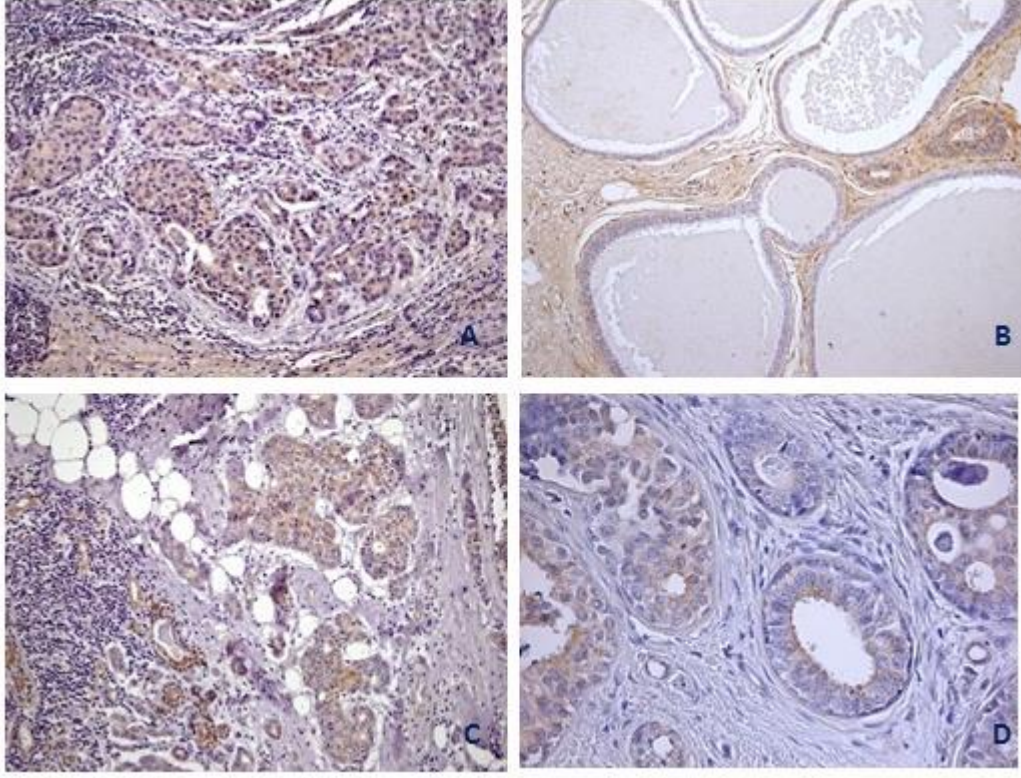
Şekil 3.5. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTT1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTT1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTT1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTT1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTT1 400X)



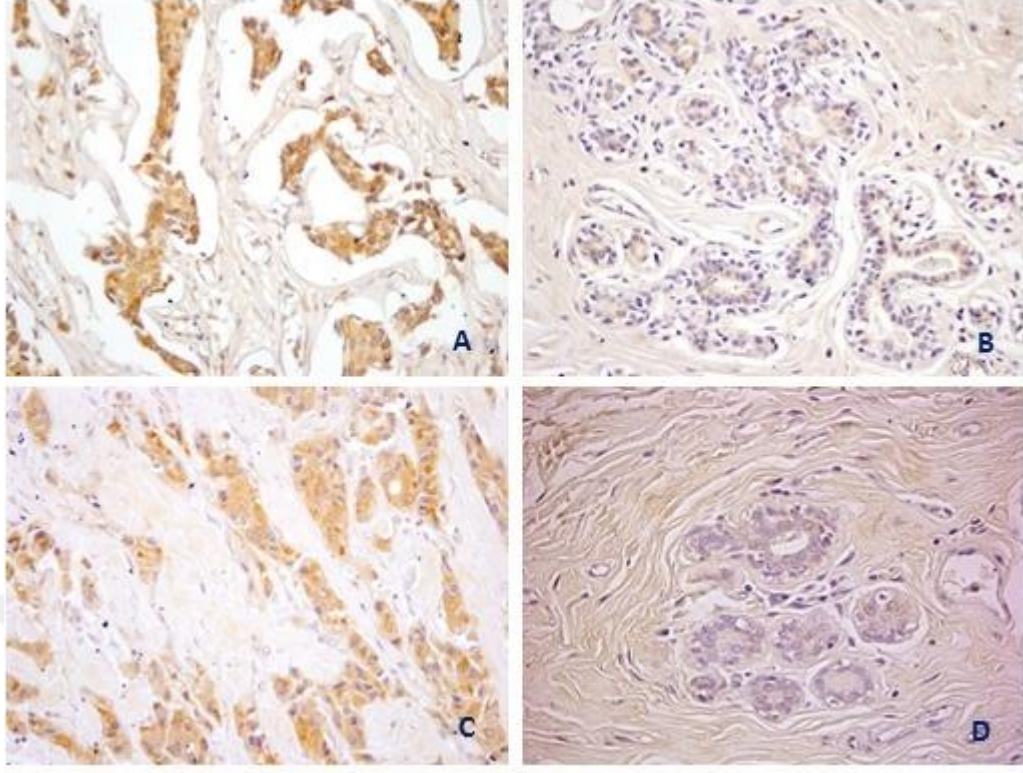
Şekil 3.6. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTA1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTA1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTA1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTA1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTA1 200X)



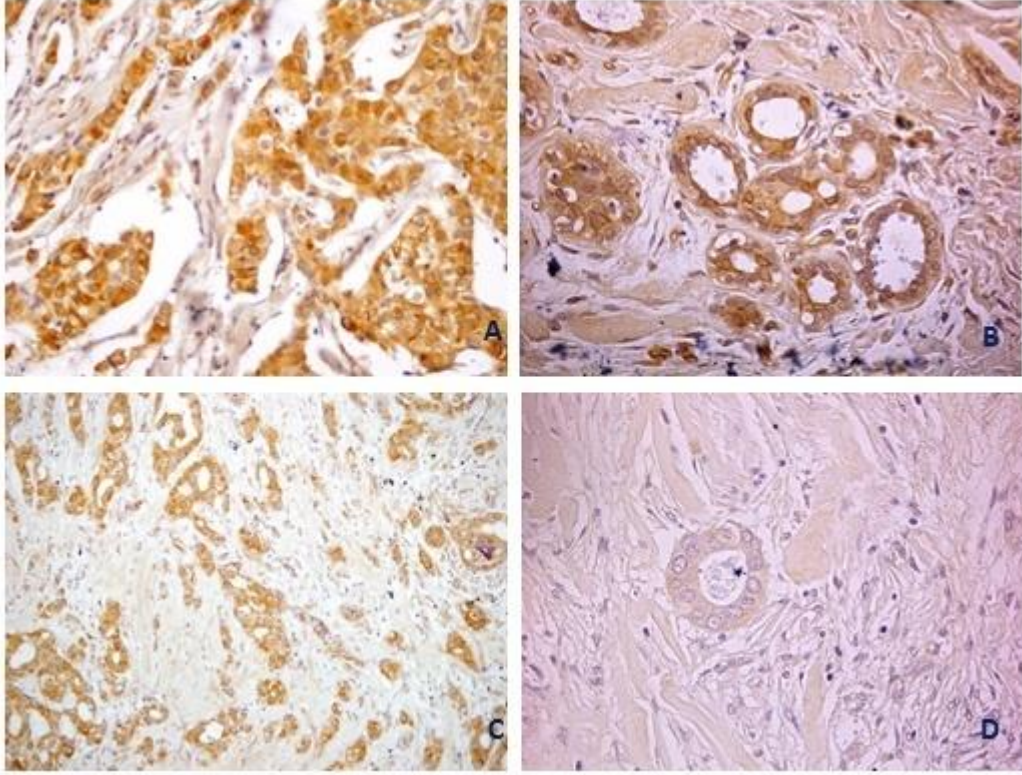
Şekil 3.7. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTZ1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTZ1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTZ1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTZ1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTZ1 200X)



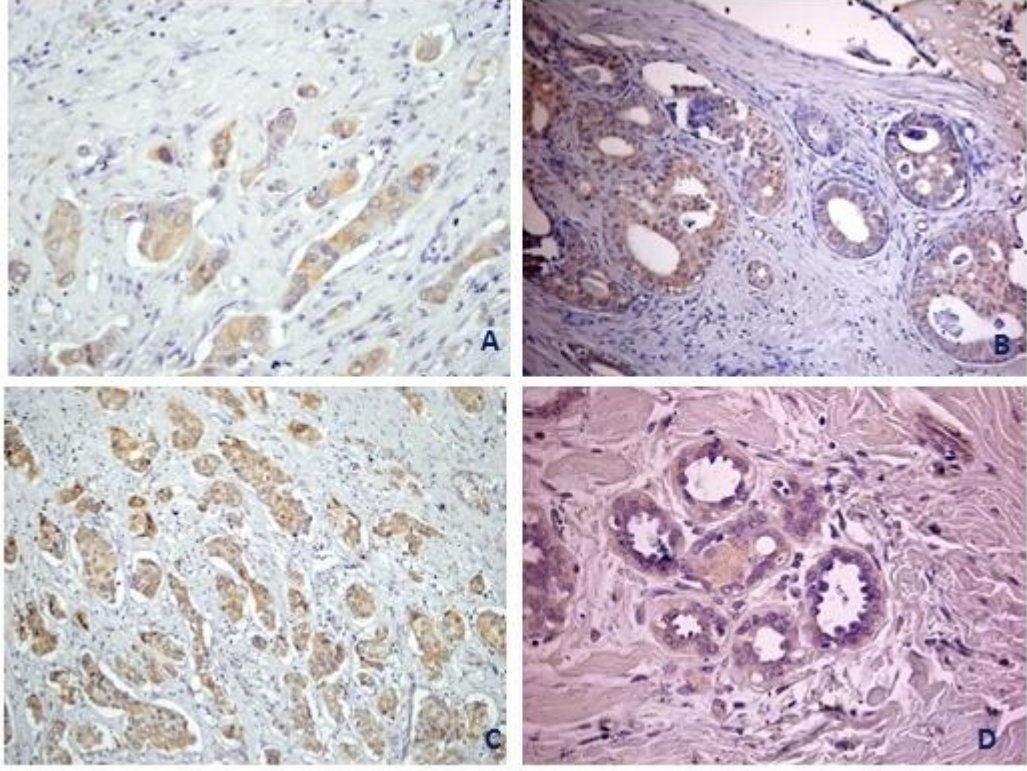
Şekil 3.8. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal GSTS1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTS1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTS1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda GSTS1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda GSTS1 400X)



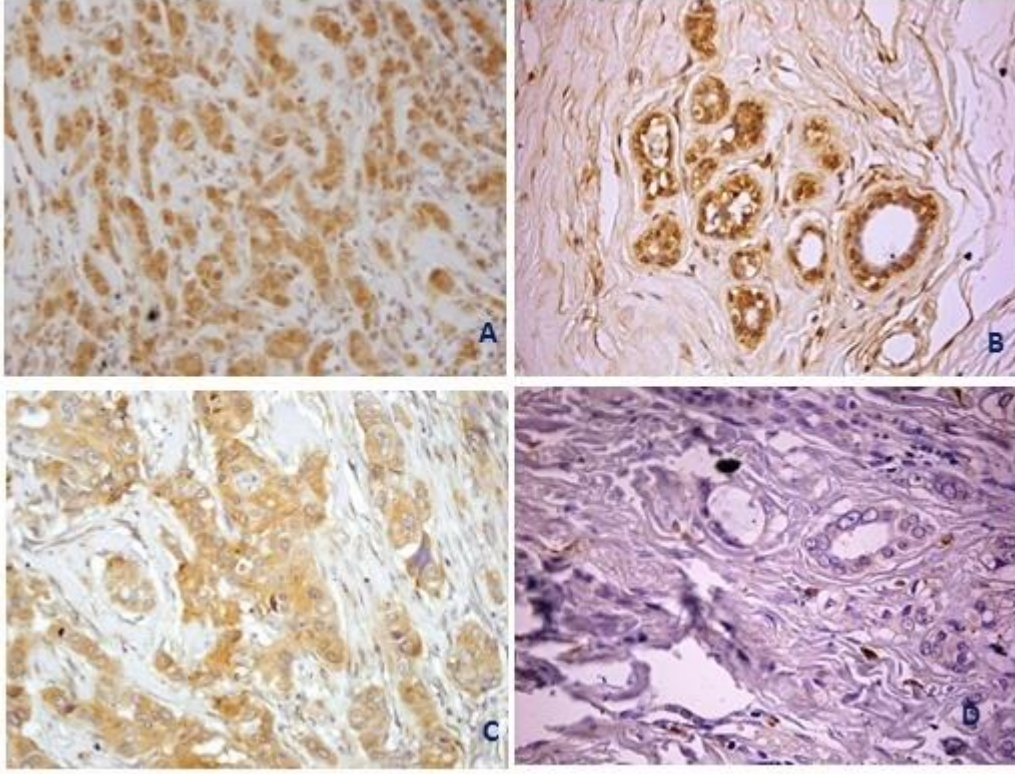
Şekil 3.9. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MRP1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MRP1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP1 200X)



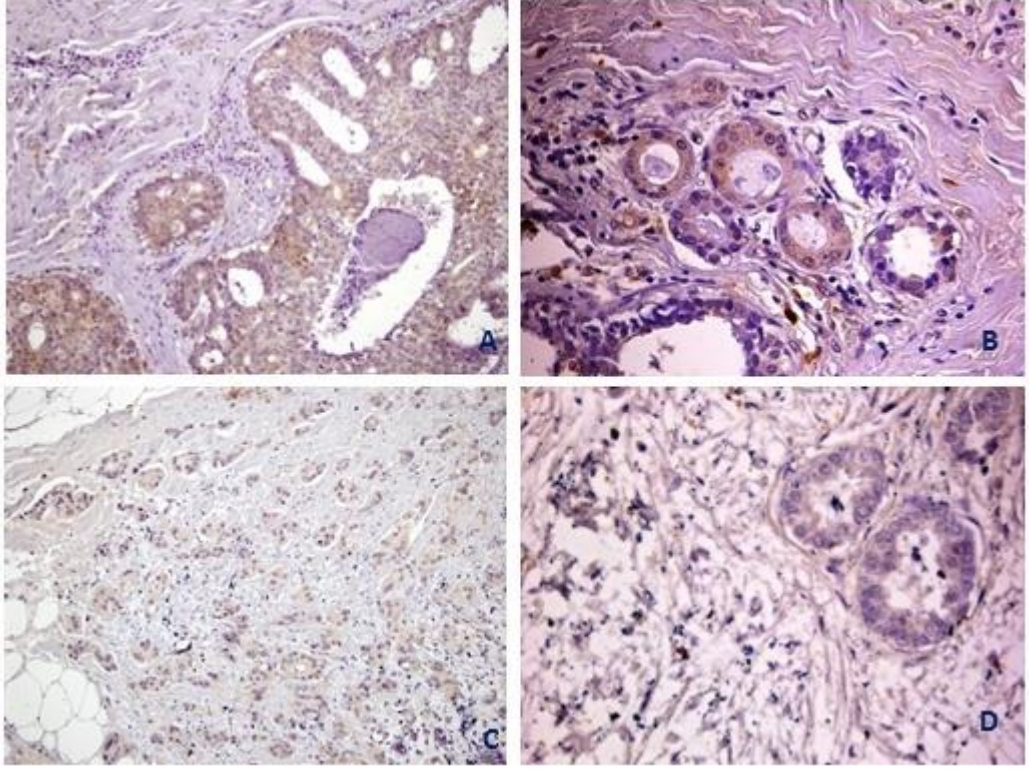
Şekil 3.10. Tümlörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP2 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümlörlü dokusunda MRP2 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP2 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümlörlü dokusunda MRP2 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP2 200X)



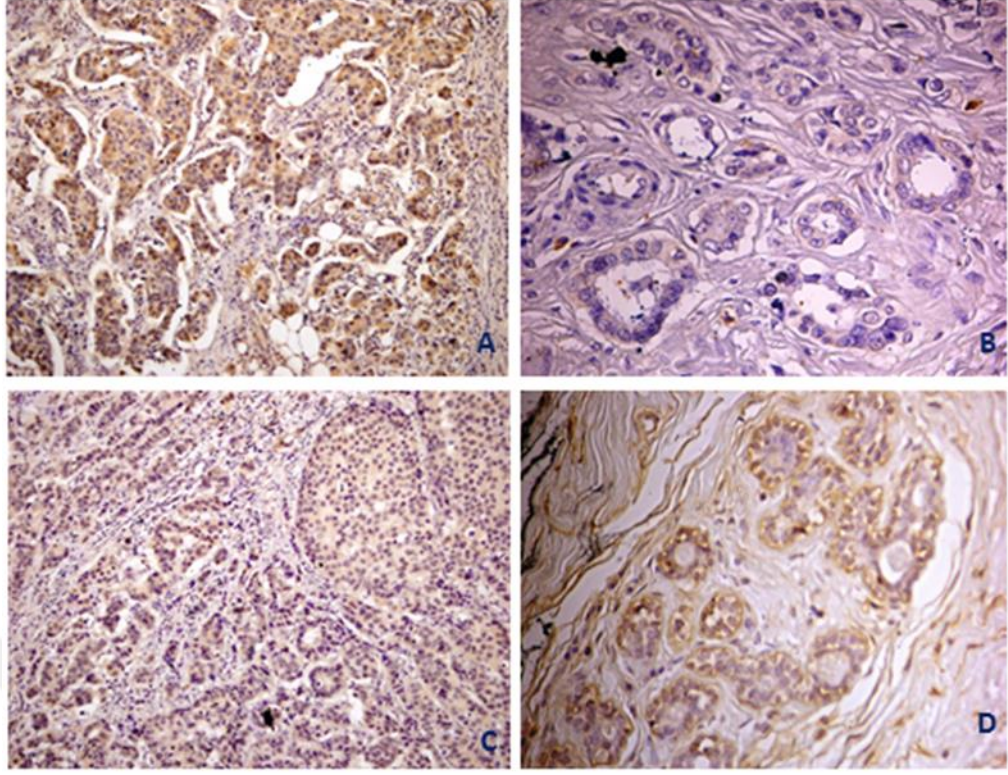
Şekil 3.11 Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP3 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MRP3 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP3 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MRP3 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP3 200X)



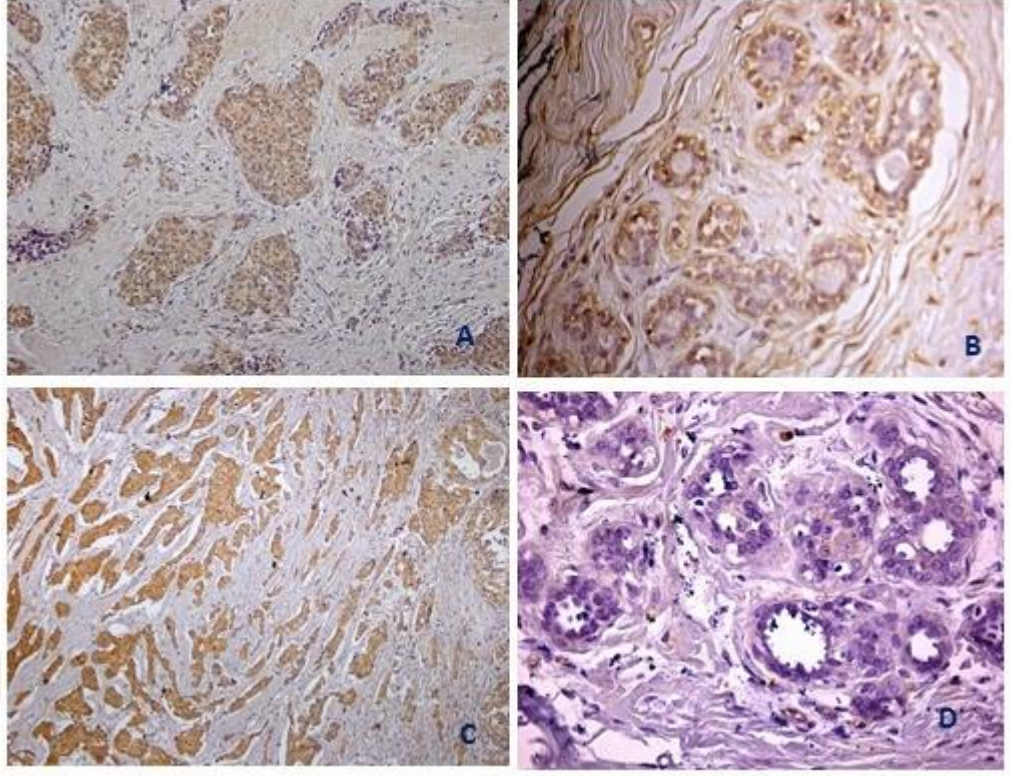
Şekil 3.12. Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MRP7 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MRP7 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP7 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MRP7 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda MRP7 200X)



Şekil 3.13 Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal BXP21 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda BXP21 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda BXP21 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda BXP21 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda BXP21 200X)



Şekil 3.14 Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal BXP34 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda BXP34 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda BXP34 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda BXP34 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda BXP34 200X)



Şekil 3.15 Tümörlü ve normal dokularda immunohistokimyasal MDR1 proteini (A: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MDR1 proteinin ifadesi, 200X; B: Kemoterapi almamış meme kanserli hastanın normal dokusunda MDR1 200X; C: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın tümörlü dokusunda MDR1 200X, D: Kemoterapi almış meme kanserli hastanın normal dokusunda MDR1 200X)

4. Sonuçlar ve Tartışma

Kadınlar arasında en yaygın olarak görülen kanser türü meme kanseridir [10]. Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemler arasında cerrahi, radyoterapi, hormonoterapi ve en yaygın olarak kullanılan yöntem sistemik kemoterapidir. Kanser tedavisinde başarıya ulaşmayı engelleyen en önemli sorun uygulanan kemoterapiye karşı tümör hücrelerinin kazandığı dirençtir. Bunun sebebi ise birden fazla antineoplastik ilaç uygulanmasıdır. Kemoterapiye karşı geliştirilen dirençlilik pekçok antikanser ilacın tümör hücreleri üzerinde beklenen etkisini gösterememesine ve hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır.

Çoklu ilaç dirençliliği birden fazla ve birbirinden farklı ilaca direnç gelişimidir [65]. Hücre içi yetersiz ilaç konsantrasyonunun nedeni membran geçirgenliğinin bozulmasıdır ve tümör hücrelerinin gösterdiği bu ilaçlara karşı direnç, ilaçların hücre dışına atılmasını sağlayan membran proteinlerinin ekspresyonunun bir sonucudur ve ilaçların hücre içindeki konsantrasyonlarının düşmesine neden olmaktadır [6]. Bu membran proteinlerinden en önemli üyelerinden biride ABC (ATP-binding cassette) Taşıyıcı proteinleridir. P-gp'nin normal dokularda da eksprese olması bu proteine, toksik maddelerin hücre içine girişine engel olmak ve hücre içinde oluşan zararlı bazı ksenobiyotiklerin hücre dışına tekrar pompalanmasını sağlamak gibi önemli fizyolojik roller yüklemektedir. P-gp'nin normal hücre metabolizması için gerekli ve koruyucu bir protein olduğu ve bu açıdan bakıldığında karsinogenez sürecinde rol oynayabileceği ne sürülmektedir [88].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilaç metabolizmasındaki değişiklikler, açıklanan bu ilaç dirençlilik proteinlerinin yanında diğer hücre içi proteinlerinde etkin

olabileceğini göstermiştir. Bu bağlamda, alkilleyici özellikteki kanser ilaçlarına gelişen dirençte, hücre içi glutatyon ve glutatyon S- konjugatlarının seviyelerinin artmasının rolünün olduğu bildirilmiştir. GST'ler substratları olan, 4-hidroksil-2-nonenal, kolesterol-5,6-oksit, adenin propenal, 9-hidroperoksilinoleik asit, dopaminokrom, aminokrom gibi endojen moleküllerin; bütadien, akrolein, aflatoksin B1-8,9-epoksit, heksaklorobütadien, trikloroetilen, stiren oksit, metilen klorid, etilenoksit, nitrokinolin oksit gibi çevresel karsinojenlerin; lindan, atrazin, DDT gibi pestisitlerin ksenobiyotik metabolizmasında detoksifikasyonunu sağlarken, başta cis-platin gibi, platin bazlı kanser ilaçları olmak üzere, klorambusil, siklosofamid, tiyotepe, fosfomisin, etakrinik asit, nitrogliserin, adriamisin, asetaminofen gibi ilaçlarında aktivitelerini inhibe ederek hücrede bu ilaçlara karşı direncin gelişmesine neden olurlar [58,89].

Son zamanlarda ilaç rezistansı mekanizmaları üzerindeki çalışmalar kanserhücrelerinin kemorezistansında çeşitli faktörlerin rol oynadığını göstermiştir. Bunlular arasında glutatyon S-transferazlar (GST) önemli faktörlerden birisidir [90, 91, 92]. GST'ler, ikinci fazenzimlerinden olup elektrofilik özellikteki toksik maddelerin inaktivasyonunusağlayan glutatyon konjugasyonunu katalizleyen enzimlerdir. Özellikle platinyum bileşiklerinin detoksifikasyonuna GSTP1'nin doğrudan katılmakta olduğu ve platinum bileşiklerine karşı gelişen gerek intrinsik ve gereksekazanılmış rezistansta önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir [92, 93,94, 95, 96, 97].

Bu çalışmamızda, kemoterapi almış ve almamış meme kanserli dokularda GST ve ABC taşıyıcı protein ailesi arasındaki protein ekspresyonları farklılıklarını istatistiksel olarak inceledik. Kemoterapi almış meme kanserli hastalarda GST (P1,

T1, M1, A1, O1, S1, Z1 ve K1) protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ve GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTS1, GSTZ1 ve GSTK1 istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), GSTO1 istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Kemoterapi almamış meme kanserli hastalarda ise GST (P1, T1, M1, A1, O1, S1, Z1 ve K1) protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ancak GSTP1, GSTT1, GSTM1, GSTA1, GSTZ1 ve GSTK1 istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), GSTO1 ve GSTS1 istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Ayrıca hem kemoterapi almış hem de kemoterapi almamış hastaların tümörlü dokuların birbirleriyle karşılaştırıldığında ise GSTP1 ve GSTT1 izozimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$).

Literatür verilerine göre yapılan çalışmalarda Fengxi-Su ve arkadaşlarını 2003 yılında meme kanseri tümörlerinde, GSTP geninin varlığının bu tümörlerin kemoterapiye karşı direnç oluşturduğunu göstermektedir [84]. Aynı şekilde bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda GSTP kemoterapi almış hasta grubunun tümörlü dokusunda normal dokuya oranla daha fazla eksprese olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Jingxiang ve arkadaşları [98] meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada GST-pi izoziminin potizif tümörlü dokularıyla GST-pi negatif meme kanserli hastalarla kıyaslandığı zaman pozitif tümörlü meme kanseri dokularında GST-pi izoziminin daha agresif olduğunu ve daha zayıf prognostik özellik gösterdiği bildirmiştir. Kelley ve arkadaşlarının [99] meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada GST izoziminin aynı hastadan alınan normal meme dokusundaki seviyeleri kıyasladığı zaman meme kanser dokularında GST izoziminin seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamız GSTP ve GSTT antikanser ilaçlar tümörlerin içsel

ve kazanılmış direnç ile bir rol oynadığını gösteriyor olabilir. Sonuç olarak, meme tümöründe GST'lerin artan aktivitesi antikanser ilaçlara karşı meme kanserine karşı geliştirilmiş direnç ile bağlantılı olabilir.

MRP üyelerinin çoğu yapısal olarak farklı endojen bileşikler olup ksenobiyotiklerin çeşitli translokasyonunda veya bağlanmasında yer almaktadır. GSH ile ilaçların dışa atım katılımı MRP aile üyelerinin bazılarının karakteristik bir özelliğidir.[100]

Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda, kemoterapi almış meme kanserli hastalarda MRP1, MRP2, MRP3 ve MRP7 protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kemoterapi almamış meme kanserli hastalarda ise MRP1, MRP2, MRP3 ve MRP7 protein ifadelerinin tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ancak MRP1, MRP2, MRP3 istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0,05$), MRP7 istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Ayrıca hem kemoterapi almış hem de kemoterapi almamış hastaların tümörlü dokuların birbirleriyle karşılaştırıldığında ise MRP3 izozimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$).

Ian F. Faneyte ve arkadaşları 2002 yılında meme kanserli hücre hatları ve tümörlü doku örneklerinde MRP1-3' ün mRNA ekspresyonlarını belirlemeye çalışmışlardır. Tümörlü ve kemoterapi almadan önceki meme kanserli dokularda protein ekspresyon artışına rastlamamışlardır. İmmünohistokimya yöntemiyle protein ekspresyon farklılıklarını belirlemenin başarısız olduğunu ve MRP1 – 3 ekspresyonunun tümörlü dokularla bağlantılı olmadığını belirtmişlerdir.[101]

Annemarie Larkin ve arkadaşları 2004 yılında meme kanserli CMF hücre hatlarında MRP1 ve MDR1 proteinlerinin immünohistokimyasal yöntemle klinik parametrelerle korele olduğunu, MDR1'in evre 3 ve aynı zamanda MRP1 ile yüksek derecede ilişkili olduğunu ancak, MRP1'in evre 1 ve evre 2'de belirleyici prognostik bir protein olduğunu, MDR1'in hastaliksız ve genel sağkalımla ilişkisi olmadığını bulmuşlardır [102].

Martin Filipits ve arkadaşlarının 1996 yaptıkları meme kanserli hastalarda MRP1 ve MDR1 proteinleri meme kanserinde protein ifadesinin olduğunu ve bunların ilaç dirençliliğinde rolü olduğunu bulmuşlardır [103].

Çalışmamızda kemoterapi almış meme kanserli hastalarda MDR1 protein ifadesi tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Kemoterapi almamış meme kanserli hastalarda ise MDR1 protein ifadesi tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü MDR1 izozimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Ancak hem kemoterapi almış hem de kemoterapi almamış hastaların tümörlü dokuların birbirleriyle karşılaştırıldığında ise MDR1 izozimi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. ($p > 0,05$).

W.N Keith ve arkadaşları 1990 yılında meme kanserli dokularda yaptıkları çalışmalarda GST izoenzimlerinden olan GSTP ile MDR-1 geninin korele bir şekilde arttığını belirlemiş.[83]

Philippe Terrier ve arkadaşlarının 1990 yılında çeşitli insan kanser dokularında yapmış oldukları çalışmada GSTP1 ve MDR1'in dokular arasındaki dağılımı arasında bir benzerlik olduğunu ve her ikisinde tümörlü ve normal dokularda

sitotoksik ilaçlara karşı direnç sağladığı immünohistokimyasal yöntemle belirlemeye çalışmışlardır [104].

Bizim yapmış olduğumuz çalışmamızda ise kemoterapi almış ve kemoterapi almamış meme kanserli hastalarda BXP21 ve BXP34 protein ifadesi tümörlü dokularda normal dokulara oranla daha fazla olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$).

Marc Maliepard ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada meme kanserli dokularda dirençlilik proteini olan BCRP nin ekspresyonuna bakmış ve BCRP'yi BXP34 ve BXP21 monoklonal antikolarla belirlemeye çalışmış ve BXP21 BCRP proteinin belirleme de pozitiflik verirken BXP34 negatif korele olmuştur [81].

Scheffer ve ark.2000 yılında çeşitli tümör dokularında yaptıkları çalışmada 41 tane tümörlü dokuda IHC yöntemiyle BCRP ekspresyonunu monoklonal antikor olan BXP34 belirlemeye çalışmış, ancak ya çok düşük ekspresyon olduğunu ya da hiç ekspresyon olmadığını söylemişlerdir.[105]

Faneyte ve ark. 2002 yılında 25 tane normal and 27 tane antrasiklin ile muamele edilmiş meme kanserli hastalarda IHC yöntemiyle BCRP yi belirlemeye çalışmış, ancak tümörlü dokularda belirleyememiştir.[106]

Diestra ve ark 2002 yılında yaptıkları 21 tane tümör tipinde 150 tane parafine gömülü tümörlü dokularda BCRP ekspresyonunu IHC ve WB ile monoklonal antikor olan BXP21 ve BXP34 izozimleriyle belirlemeye çalışmış ve gastrointestinal adenokarsinomlarda, endometrial and akciğer kanseri and myeloma BXP21 ekspresyonlarının yüksek olduğunu belirtmiştir. BXP34 izozimini ise belirlenememiştir [107]

Kankazi ve ark. 2001 yılında yaptıkları 43 meme kanserli hastalarda BCRP yi RT-PCR belirlemeye çalışmış ve çok düşük düzeyde BCRP m RNA ekspresyonu bulmuştur.[108]

Özetle söylenecek olursa; GST izozimlerinin protein ifadelerinin farklılıkları incelenmiş ve bu izozimlerin kanser oluşumunda ksenobiyotik ve ilaç metabolizmasında görev alan çoklu ilaç dirençlilik proteinleriyle olan ilişkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. İmmunohistokimyasal açıdan incelendiğinde literatür verilerine uygun olarak çalışmamızda kemoterapi almış ve almamış hasta grubunun tümörlü dokuları karşılaştırıldığında GSTP1, GSTT1 ve çoklu ilaç dirençlilik proteini olan MRP3'ün istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). Antikanser ilaçların inaktivasyonunda birinci derecede sorumlu enzim olduğu bilinen glutatyon S-transferazların kemoterapötik bileşiklere direnç gelişmiş pek çok kanser türünde fazla salgılandığı bilinmektedir. Enzimin GSH konjugasyonu ile kemoterapötik bileşiklerin metabolizmasını artırarak, etki yöresinde ilacın etkili konsantrasyona ulaşamaması sonucu, ilaca direnç gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerinde kanser ilaçlarına karşı oluşan dirençten sorumlu olduğu bilinen ABCC (MRP 1-9) süper ailesidir. Bu çalışma, GSTP1 ve GSTT1 izozimlerinin kemoterapi almış grupta kemoterapi almamış grubu göre daha yüksek olması bu izozimlerin kemoterapi direncine neden olabileceği ve ABCC süper ailesinden MRP-3'ün ise kemoterapi almış grupta kemoterapi almamış gruba oranla daha yüksek olması meme kanseri oluşumunda rolü olabileceği gibi aynı zamanda ilaç hücre dışına atılırken artan GSTP1 ve GSTT1 izozimiyle birlikte MRP-

3'ün glutasyon ile konjuge olarak ilacın hücre içerisindeki miktarını azalttığınıdüşünebiliriz.



KAYNAKLAR

- [1] Birsen Tozkoparan, Sevim Peri Aytaç Kanser Kemoterapisinde Terapötik Hedef Olarak Glutatyon S-Transferazlar Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi Cilt 27 / Sayı 2 / Temmuz 2007 / ss. 139-164
- [2] Anonim 1995. Dünyada Kanser İstatistikleri. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu(TKASKD), <http://turkkanser.org.tr>
- [3] Onur, H. 2005. Tıbbi Onkoloji Kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antıp Yayınları,Editör İçli F. Sayfa 247
- [4] Guthenberg, C., Akorfeldt, K., Mannervick, B. (1979). Purification of glutathione S-transferase from human placenta. Acta chem. Scand. Ser. B, 33:595-596.
- [5] Gate, L., Tew, K.D.: Glutathione S-transferases as emerging targets, Expert Opin. Ther. Targets, 5(4), 477-489 (2001)
- [6] Szakács, G., Paterson, J.K., Ludwig, J.A., Booth-Genthe, C., Gottesman, M.M. (2006). Targeting multidrug resistance in cancer. Nat Rev Drug Discov. 5(3), 219-34.
- [7] Stavrovskaya, A.A. ve Stromskaya, T.P. (2008). Transport proteins of the ABC family and multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry (Mosc). 73(5), 592-604.

- [8] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
- [9] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249.
- [10] Tuncer M. Significance of cancer in Turkey, the burden of disease and cancer control policies (Volume 74). In: Tuncer M., eds. *Cancer Control in Turkey*, Ankara, Onur Press, Health Ministry Publication, 2008: 5-9.
- [11] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer, 2009.
- [12] Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN: Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367:595-604.
- [13] American Cancer Society: *Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013.
- [14] National Cancer Institute. <http://www.Cancer.Gov>. General Cancer Statistics, Reportnation, 2009.
- [15] Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al: The Global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005; 6:391-401

- [16] T.C.Sağlık, B., Kanser İstatistikleri. <http://www.kanser.gov.tr> 2004-2006
- [17] EU Public Health Programme Project Global Report On The Health Status In The European Union 2007(EUGLOREH 2007), 1st Interim Report On The Project Activities (Activity Period:15 November 2005-14 November 2006).
- [18] Kabataş S, Kızıl H, Duman D. Bayan Öğretmenlerin Meme Kanseri ve kendi Kendine Meme Muayenesi Hakkında Bilgi, Tutum Ve Davranışlarının İncelenmesi. Ege Üniversitesi Ödemiş Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik, İzmir, Meme Sağlığı Dergisi. 2010;6,(4).
- [19] Kum S, Göksu Alp U, Kelkitli E, Yücel İ. Orta Karadeniz Bölgesinde Kendi Kendine Meme Muayene Sıklığı ve Etki Eden Faktörler. Kocatepe Tıp Dergisi, 2006;7,(1).
- [20] Altuncan H, Akın B, Ege E. 20-60 Yaş Arası Kadınların Kendi Kendine Meme Muayenesi Uygulama Davranışları Ve Farkındalık Düzeyleri. Meme Sağlığı Dergisi. 2008; 4, (2)
- [21] Data and Information on Women's Health in the European Union. Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, Research Association Public Health Saxony and Saxony-Anhalt, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany.2009
- [22] Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı Aile Planlaması Danışmanlığı Katılımcı Kitabı, 2005.T.C.Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Ankara.

- [23] Merey S. Kadınlarda Meme Kanseri Tarama Davranışları. 2002, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakóltesi, Y¼sek Lisans Tezi, İstanbul.
- [24] Karayurt Ö, Zorukoş S,N. Meme Kanseri Riski Yüksek Olan Kadınlarda Yaşadıkları Duygular Ve Bilgi–Destek Gereksinimlerinin Karşılanması. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği, İzmir. Meme Sağlığı Dergisi, 2008; 4,(2).
- [25] Eğitimciler İçin Eğitim Rehberi Üreme Sağlığı Modülleri T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Eğitimi Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No.: 722, Ankara, 2008.
- [26] Bölükbaşı Y, Demirci S, Özsaran Z, İşcan G, Karakoyun elik Ö, Haydaroęlu A, Aras A. Duktal Karsinoma İn Situ Tanılı Olgularda Meme koruyucu Cerrahi Ve Adjuvan Radyoterapi. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Radyasyon Onkolojisi, Manisa, Türkiye Meme Sağlığı Dergisi, 2009;5,(1).
- [27] Meme Kanseri ve Mamografi. <http://www.turkkanser.org.tr/news.php?id=109>, istanbulsaglik.gov.tr (Erişim Tarihi 01.12.2015)
- [28] Tümer A, Baybek H. alışan Kadınlarda Meme Kanseri Risk Düzeyi. Muğla Üniversitesi, Hemşirelik, Fethiye, Meme Sağlığı Dergisi. 2010;6,(1).

- [29] Cam E. Çalışma Yaşamında Stres Ve Kamu Kesiminde Kadın Çalışanlar Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi 2004;1.
- [30] Aslay I. Meme Kanseri: Biyoloji Tanı Evreleme, Topuz,E.(ed).İstanbul Üniversitesi: Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1997
- [31] Canbulat N. Sağlık Çalışanlarının Meme Kanseri, Kendi Kendine Meme Muayenesi ve Mamografiye İlişkin Sağlık İnançlarının İncelenmesi.2006. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- [32] DevCan:Probability of Developing or Dying of Cancer Software SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations).Updated August 20,2012. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/index.html (Erişim Tarihi:Ekim 2015)
- [33] <http://www.belgeler.com/blg/2m9m/a-dan-z-ye-meme-kanseri,acikarsiv.ankara.edu.tr> (erişim tarihi:haziran 2015)
- [34] Alpteker H, Avcı A. Kırsal Alandaki Kadınların Meme Kanseri Bilgisi ve Kendi Kendine Meme Muayenesi Uygulama Durumlarının Belirlenmesi Meme Sağlığı Dergisi,2010; 6, (2).
- [35] Breast Cancer, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/breastcancer.html> (erişim tarihi:kasım2015).

- [36] Koyuncu A, Canbay E. Gebelik ve Laktasyon Döneminde Meme Kanseri C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2002;24 (1): 53-56
- [37] Kavlak O, Yılmaz H,B, Dülgerler Ş. Emzirme ve Kanser Araştırmalarının İncelenmesi, Meme Sağlığı Dergisi, 2010; 6,(4).
- [38] Yılmaz M, Seki Z, Gürler H, Çiftçi S. Bir Üniversitede Çalışan Kadınların Meme Kanseri Risk Faktörleri Yönünden İncelenmesi DEUHYO ED 2010; 3,(2),65-71.
- [39] <http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789283204237turIp1-104.pdf>, library.cu.edu.tr (erişim tarihi:haziran 2012)
- [40] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program,Mortality All COD, Public Use With State, Total U.S. (1969-2004)
- [41] Vital Stats,National Cancer Institute, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2007. Underlying mortality data provided by NCHS
- [42] Aslan D, Attila S. Önemli Bir Sağlık Sorunu: Şişmanlık, Hacettepe Üniversitesi. Tıp Fakültesi. Halk Sağlığı. Anabilim Dalı, Ankara sted 2002;11,(5), 169.

- [43] Tekiner A.S, Çetin F, Ceyhun A.G. Kafkaslı,A.,Planlanmamış Gebelikler ile Kontraseptif Yöntemler Arasındaki İlişki. Dirim Tıp Gazetesi 2010;85,(2),65-71.
- [44] Gençay T. Hasta Ve Sağlık Çalışanlarının Kendi Kendine Meme Muayenesi Ve Meme Kanseri Risk Faktörleri Bilgi Düzeyinin Saptanması. 2007,Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Doktora Tezi, İstanbul.
- [45] Bilge A, Çam O. Kanseri önlemede önemli bir faktör olarak kadınların stres ile başa çıkma tarzları ve sağlık inanışlarının incelenmesi, Anatolian Journal of Psychiatry, 2008; 9:16-21
- [46] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Breast. AJCC Cancer Staging Manual. 2010; 347-376.prezi.com
- [47] Canbulat N. Sağlık Çalışanlarının Meme Kanseri, Kendi Kendine Meme Muayenesi ve Mamografiye İlişkin Sağlık İnançlarının İncelenmesi.2006. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- [48] <http://www.memesaglik.com/meme-kanseri-tedavisi/cerrahi.html,ww.turkbiyokimyadernegi.org.tr> (Erişim tarihi:Aralık 2015)
- [49] Ellis, I.O., Pinder, S.E., Lee, A.H.S. ve Elston, C.W. (2000). Tumors of the breast. İçinde C.D.M. Fletcher (Ed.), Diagnostic Histopathology of Tumors. (2nd ed.). London: Churvhill Livingstone; 865-930.

- [50] Dildar KONUKOĞLU, Tülay AKÇAY, Glutasyon Metabolizması ve Klinik Önemi T Klin Tıp Bilimleri 1995. 15: 214-218
- [51] Klaassen CD, Amdur MO, Doull J; (3rd Ed, 1986) Macmillan Publishing ;Principles Of Toxicology Chapter Casserett And Doull's Toxicology, (2005).
- [52] Thier, R., Bruning, T., Roos, P.H., Rihs, H.P., Golka, K., KO, Y., Bolt, H.M., "Markers of genetic susceptibility in human environmental hygiene and toxicology: the role of selected CYP, NAT and GST genes ", Int. J. Hyg. Environ. Health, Sayı:206, 149-171, Haziran 2003, <http://documents.tips/documents/2915572019d4979599169a1f5a3.html>
- [53] Jamieson D., BCM1.2 Molecular Toxicology Xenobiotic metabolism. http://web.sls.hw.ac.uk/teaching/Derek_J/mol_tox/lectures/files/xenobiotic_metalabolism/index.html, Erişim Tarihi: 15.06.2013
- [54] Guengerich, F.P., Enzyme Systems that Metabolise Drugs and Other Xenobiotics. Edited by Ioannides C. John Wiley and Sons Ltd, USA, 2002.
- [55] Cantürk P., Mide Antrum Mukoza Örneklerinde Sitokrom P450 Gen Ekspresyonunun mRNA Düzeyinde Belirlenmesi, Ege Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi. İzmir, 2008.
- [56] Vural, N., Toksikoloji, A.Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 73, 2005

- [57] Willey, J.C., Coy, E.L., Frampton, M.W., Torres, A., Apostolakos, M.J., Hoehn, G., Schuermann, W.H., Thilly, W.G., Olson, D.E., Hammersley, J.R., Crespi, C.L. and Utell, M.J., Quantitative RT-PCR measurement of Cytochromes p450 1A1, 1B1, and 2B7, microsomal epoxide hydrolase, and NADPH oxidoreductase expression in lung cells of smokers and nonsmokers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17:114-124, 1997.
- [58] Eaton, D.L., Bammler, T.K., Concise Review Of Glutathione S-Transferase And Their Significance To Toxicology. *Toxicological Sciences*, 49: 156-164, 1999.
- [59] Hayes J.D., Flanagan, J.U., Jowsey, I.R. Glutathione Transferases, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45:51–88, 2005.
- [60] Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the humanMDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 285-307
- [61] Lee S.S, Kim Y, Kim Y, Thi-Le H, Yoon Y, Yea S. MDR1 Genetic Polymorphisms and Comparison of MDR1 Haplotype Profiles in Korean and Vietnamese Populations, August 2005 - Volume 27 - Issue 4 - pp 531-535
- [62] Sayitoglu M. Cancer therapy and pharmacogenetic approach: scientific letter. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 434-41
- [63] Tang K, Ngoi SM, Gwee PC, Chua JM, Lee EJ, Chong SS, et al. Distincthaplotype profiles and strong linkage disequilibrium at the MDR1

multidrugtransporter gene locus in three ethnic Asian populations.
Pharmacogenetics2002; 12: 437-50

- [64] Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM; Biochemical, Cellular, And Pharmacological Aspects Of The Multidrug Transporter; Annual Review of Pharmacology and ToxicologyVol. 39: 361-398
- [65] Marie JP, Legrand O. Drug Resistance in Acute Leukaemia and Reversion.Turk J Med Sci. 2003; 33: 271-9
- [66] Alexandrova R. Multidrug Resistance and P-Glycoprotein. Bulgarian Academy
- [67] Borst P, Elferink O. Mammalian ABC transporters in health and disease. AnnuRev Biochem 2002; 71: 537-9265
- [68] Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu Rev Med 2002;53: 615-27
- [69] Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common MDR1(ABCB1) haplotype shapes protein function. Biochim Biophys Acta 2009; 17:860-71
- [70] Mamot, C., Drummond, D.C., Hong, K., Kirpotin, D.B., Park, J.W. (2003).Liposome-based approaches to overcome anticancer drug resistance.

DrugResistance Updates, 6: 271-279.

- [71] Ueda K, Cardarelli C, Gottesman MM, Pastan I: Expression of a full-length cDNA for the human “MDR1” gene confers resistance to colchicine, doxorubicin, and vinblastine. Proc Natl Acad Sci, 1987;84: 3004–3008
- [72] Sakaeda T, MDR1 Genotype-Related Pharmacokinetics: Fact Or Fiction DrugMetab Pharmacokinet. 2005; 20: 391-414
- [73] Mealey KL. Therapeutic implications of the MDR1 gene. J. vet. Pharmacol. Therap 2004; 27: 257-264
- [74] Farmakokinetik ve toksik kinetikte P- glikoproteininin Rolü, Türkiye Klinikleri ve Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi, 2006 Cilt-2, sayı 46, <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/farmakokinetik-ve-toksikokinetikte-p-glikoproteininin-rolu-47115.html> (erişim tarihi:08.08.2016)
- [75] Ferit AVCU, Hematolojik Malignitelerde İlaç Direnç Mekanizmaları Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi TEMEL MOLEKÜLER HEMATOLOJİ KURSU, s61-64, 2005A. JAKOBY, W.B. (1980).
- [76] Yasemin Aksoy, Kanserde İlaç Direncinin Üstesinden Gelmenin Yolları: Yeni İlaçların Tasarımı, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(6):2011-6, https://prezi.com/tmtxi_kvyl_v/kanserde-ilac-direnci-mekanizmalari/

- [77] Marcel Kool, Marcel de Haas, George L. Scheffer, Rik J. Scheper, Michiel J.T. van Eijk, Jenneke A. Juijn, Frank Baas, Piet Borst; Analysis of Expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4, and MRP5, Homologues of the Multidrug Resistance-associated Protein Gene (MRP1), in Human Cancer Cell Lines; August 1997 Volume 57, Issue 16
- [78] Toshihisa Ishikawa, Jia-Ju Bao, Yoshiaki Yamane, Kunihiro Akimaru, Karl Frindrich, Christine D. Wright and M. Tien Kuo; Coordinated Induction of MRP/GS-X Pump and γ -Glutamylcysteine Synthetase by Heavy Metals in Human Leukemia Cells, The Journal of Biological Chemistry 271, 14981-14988.
- [79] Lesley I. McLellan, C. Roland Wolf Glutathione and glutathione-dependent enzymes in cancer drug resistance Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK
- [80] Carol Sweeney, Valle Nazar-Stewart, Patricia L. Stapleton, David L. Eaton, and Thomas L. Vaughan, Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 Polymorphisms and Survival among Lung Cancer Patients¹, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev June 2003 12; 527
- [81] Marc Maliepaard, George L. Scheffer, Ian F. Faneyte, Margo[^]t A. van Gastelen, Adriana C. L. M. Pijnenborg, Alfred H. Schinkel, Marc J. van de Vijver, Rik J. Scheper, and Jan H. M. Schellens³ Subcellular Localization and Distribution of the Breast Cancer Resistance Protein Transporter in Normal Human Tissues¹ Cancer Res 61, 3458–3464, April 15, 2001

- [82] K. Nooter, G. Brutel de la Riviere, M. P. Look, K. E. van Wingerden, S. C. Henzen-Logmans, R. J. Scheper, M. J. Flens, J. G. Klijn, G. Stoter, and J. A. Foekens The prognostic significance of expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1997; 76(4): 486–493.
- [83] W. N. Keith, S. Stallard, and R. Brown Expression of *mdr1* and *gst-pi* in human breast tumours: comparison to in vitro chemosensitivity. *Br J Cancer*. 1990 May; 61(5): 712–716
- [84] Fengxi Su, M.D., Xiaogu Hu, M.D., Weijuan Jia, M.D., Chang Gang, M.D., Erwei Song, M.D., Ph.D., Peter Hamar, M.D., Ph.D. (2003). Glutathione S Transferase π indicates chemotherapy resistance in breast cancer. *Journal of Surgical Research*, 113: 102-108.
- [85] Juliano, R.L., Ling, V. (1976). A surface glycoprotein modulation drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta.*, 455: 152-162
- [86] Ueda, K., Cardarelli, C., Gottesman, M.M., Pastan, I. (1987). Expression of a full-length cDNA for the human MDR1 gene confers resistance to colchicine, doxorubicin and vinblastine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 3004-3008.

- [87] Sun, J., He, Z.G., Cheng, G., Wang, S.J., Hao, X.H., Zou, M.J. (2004). Multidrug resistance P-glycoprotein: crucial significance in drug disposition and interaction. *Med. Sci. Monit.*, 10: 5-14.
- [88] Turgut S, Yaren A, Kursunluoğlu R. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res* 2007; 38, 539-544
- [89] Oguztuzun S, Abu-Hijleh A., Coban T., Bulbul D., Kilic M., Iscan M., Iscan M.. GST isoenzymes in matched normal and neoplastic breast tissue. *Neoplasma* 58, 4, 304-10, 2011
- [90] Clapper Mi, Buller Al, Smith Tm, Tew Kd (1987) Glutathione S-transferase in alkylating agent resistant cells. In: *Glutathione S-transferases and carcinogenesis*, Eds Mantle TJ, Pickett CB, Hayes JD, Taylor and Francis, London, 213-224.
- [91] Wolf Cr, Lewis As, Carmichael J, Ansell J, Adams Dj, Hickson Ij (1987) Glutathione S-transferase expression in normal and tumour cells resistant to cytotoxic drugs. In: *Glutathione S-transferases and carcinogenesis*, Eds Mantle TJ, Pickett CB, Hayes JD, Taylor and Francis, London, 199-212
- [92] Oguri, T., Fujimara, Y., Katoh, O., Daga, H., Ishikawa, N., Fujitaka, K., Yamasaki, M., Yokozaki, M., Isobe, T., Ishiaka, S., Yamakido, M. (2000). Glutathione S-transferase gene expression and platinum drug exposure in human lung cancer. *Cancer Letters*, 156: 93-99.

- [93] Ban, N., Takahashi, Y., Takayama, T., Kura, T., Katahira, T., Sakamaki, S., Nitsu, Y. (1996). Transfection of glutathione S-transferase (GST)-pi antisense complementary DNA increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan and etoposide. *Cancer Res*, 56: 3577-3582.
- [94] Goto, S., Ieda, T., Cho, S., Oka, M., Kohno, S., Kondo, T. (1999). Overexpression of glutathione S-transferase pi enhances the adduct formation of cisplatin with glutathione in human cancer cells. *Free Radic Res*, 31: 549-558
- [95] bapotomasyon.kku.edu.tr (Erişim tarihi:05.08.2016)
- [96] <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/54/5412.pdf> (Erişim tarihi:05.08.2016)
- [97] Submitted to TechKnowledge Turkey (Erişim tarihi:05.08.2016)
- [98] Jingxiang Huang M.B.B.S., Puay-Hoon Tan F.R.C.P.A., Jayabaskar Thiagarajan M.B.B.S. and Boon-Huat Bay Ph.D. Prognostic Significance of Glutathione S-Transferase-Pi in Invasive Breast Cancer *Mod Pathol* 2003;16(6):558–565
- [99] M K Kelley, A Engqvist-Goldstein, J A Montali, J B Wheatley, D E Schmidt Jr, L M Kauvar, Variability of glutathione S-transferase isoenzyme patterns in matched normal and cancer human breast tissue, *Biochemical Journal* Dec 15, 1994, 304 (3) 843-848

- [100] Zhe-Sheng Chen and Amit K. Tiwari, Multidrug resistance proteins (MRPs/ABCCs) in cancer chemotherapy and genetic diseases, Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy and Allied Health Professions, St. John's University, Queens, NY, USA
- [101] Ian F. Faneyte, Petra M.P. Kristel And Marc J. Van De Vijver Multidrug Resistance Associated Genes MRP1, MRP2 and MRP3 in Primary and Anthracycline Exposed Breast Cancer Anticancer Research 24: 2931-2940 (2004)
- [102] Annemarie Larkin, Lorraine O'driscoll, Susan Kennedy, Rachel Purcell, Elizabeth Moran, John Crown, Michael Parkinson and Martin Clynes Investigation Of Mrp-1 Protein And Mdr-1 P-Glycoprotein Expression In Invasive Breast Cancer: A Prognostic Study t. J. Cancer: 112, 286 -294 (2004)
- [103] Martin Filipits, Ralf W. Suchomel, Gerhard Dekan, Karin Haider, Gunnar Valdimarsson, Dieter Depisch, and Robert Pirker MRP and MDR1 Gene Expression in Primary Breast Carcinomas Vol. 2, 1231-1237, July /996
- [104] Philippe Terrier, Alan J. Townsend, Jean Michel Coindre, Timothy J. Triche, and Kenneth H. Cowart An Immunohistochemical Study of Pi Class Glutathione S-Transferase Expression in Normal Human Tissue American Journal of Pathology, Vol. 137, No. 4, October 1990

- [105] George L. Scheffer, Marc Maliepaard, Adriana C. L. M. Pijnenborg, Margôt A. van Gastelen, Mariska C. de Jong, Anouk B. Schroeijers, Dorina M. van der Kolk, John D. Allen, Douglas D. Ross, Paul van der Valk, William S. Dalton, Jan H. M. Schellens, Rik J. Scheper; Breast Cancer Resistance Protein Is Localized at the Plasma Membrane in Mitoxantrone- and Topotecan-resistant Cell Lines ;May 2000Volume 60, Issue 10
- [106] Ian F. Faneyte, Petra M. P. Kristel, Marc Maliepaard, George L. Scheffer, Rik J. Scheper, Jan H. M. Schellens, Marc J. van de Vijve, Expression of the Breast Cancer Resistance Protein in Breast Cancer, April 2002Volume 8, Issue 4
- [107] Julio E. Diestra, George L. Scheffer, Isabel Català, Marc Maliepaard, Jan H. M. Schellens, Rik J. Scheper, Jose R. Germà-Lluch, Miguel A. Izquierdo MD, Frequent expression of the multi-drug resistance-associated protein BCRP/MXR/ABCP/ABCG2 in human tumours detected by the BXP-21 monoclonal antibody in paraffin-embedded material; Volum 198, Issue 2 October 2002 Pages 213–219
- [108] Atsuko Kanzaki, Masakazu Toi, Kentaro Nakayama, Hiroko Bando, Masato Mutoh, Takafumi Uchida, Manabu Fukumoto, Yuji Takebayashi; Expression of Multidrug Resistance-related Transporters in Human Breast Carcinoma; Volume 92, Issue 4 April 2001 Pages 452–458

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Arzu
Soyadı : KAYA KOÇDOĞAN
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
T.C Kimlik No : 26983858650
Doğum Yeri : Almanya/ Tübingen
Doğum Tarihi : 18.02.1984
Medeni Durumu : Evli
Yabancı Dil : İngilizce (Üds 2012 İlkbahar :56.250)

Eğitim Durumu

Yüksek Lisans	Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı (2007-2009)
Lisans	Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü (2003-2007)

Görev Aldığı Kurumlar

Görevlendirmeli	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu (2009-2011)
Biyolog	Kırıkkale Özel Tıp Merkezi (2008-2009)
Biyolog	Kırıkkale Özel Yaşam Tıp Merkezi (2007-2008)

Yaptığı Tez Çalışmaları

Yüksek Lisans	Moleküler Damgalanmış Biyomateryaller ile İnsan Plazmasından Bilirubin ve Kolesterol Uzaklaştırılması (Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Y.Lisans Tezi, Haziran 2009)
----------------------	---

Yayınlar, Atıflar, Faaliyetler

A.1. SCI, SCI Expanded, SSCI ve AHCI kapsamındaki dergi ve uluslar arası yabancı dilde (İngilizce, Almanca, Fransızca, İtalyanca, İspanyolca) yayınlanmış uluslar arası nitelikte kitap veya kitap Bölümü

A.1.1.Kültiğin Çavuşoğlu, Arzu Kaya, Fadime Yılmaz, Emine Yalçın Effect of Cypermethrin on Allium Cepa Environmental Toxicology 2010

A.3. Uluslar arası kongrelerde sunulan, SCI, SCI Expanded, SSCI ve AHCI kapsamındaki dergi özel sayılarında veya aynı kapsamlardaki kongre kitabında veya CD'sinde yayınlanmış sözlü veya poster bildiriler

A.3.1. S. Tan, A. Ergene, S. Topcu, F. Yılmaz, **A. Kaya**, I. Arslanoglu, K. Cavusoglu, The Cytotoxic, Biochemical and Physiological Effects of Basudin 60 EM and Cupravit ob 21 Pesticides on *Allium cepa*., New Biotechnology, Volume 25, Supplement 1, September 2009, Page S322

A.3.2. Ergene, S. Tan, F. Yılmaz, S. Topcu, **A. Kaya**, I. Arslanoglu, E. Yalcin, Cytogenetic Damage in *Allium cepa* Root Meristems Induced by Dursban 4 and Antracol WP 7 Pesticides,, New Biotechnology, Volume 25, Supplement 1, September 2009, Page S372

A.4. ISI tarafından taranan ve SCI, SCI Expanded, SSCI, AHCI kapsamı dışındaki indekslere Engineering Index, Compumath Citation Index, Education Index Compendex Inspec, Current Contents, SCOPUS, RePec, ECONLIT, Education Index ,Index Medicus, Physical education index, sport discus ve benzeri uluslararası indeksler) giren dergilerde (uluslararası veya ulusal) yayınlanan

A.4.1. Yalçın E, Ergena A, Yılmaz F, Çavuşoğlu K, Öztürk E, **Kaya A**, “Adsorption of Cu (III) And Fe (III) ions onto Biosurfactant Products of *Burkholderia cepacia*”. Blacksea International Environmental Symposium, 25–29 August 2008, Giresun–TURKEY

A.4.2. Yalçın E, Kınalıoğlu K, Çavuşoğlu K, Yılmaz F, **Kaya A**, Öztürk E, “Removal of Heavy Metal Ions from Wastewaters by *Cladonia rangiformis* Hoffm. Biomass with Different Surface Characteristics”. Blacksea International Environmental Symposium, 25–29 August 2008, Giresun–TURKEY

A.4. 3. Yalçın E, Ergene A, Yılmaz F, Çavuşoğlu K, Öztürk E, **Kaya A**, “Production and Characterization of Biosurfactants Produced by Microorganisms from Petroleum Wastewaters”. Blacksea International Environmental Symposium, 25–29 August 2008, Giresun–TURKEY.

A.4.4. Ergene A., Tan S., Yılmaz F., Topçu S., **Kaya A.**, Arslanoğlu I., Yalçın, E. Cytogenetic Damage in *Allium cepa* Root Meristems Induced by Dursban 4 and Antracol WP 7 Pesticides, *New Biotechnology*, Vol. 255, p.5372, (2009)

A.4.5. Ergene A., Tan S., Yılmaz F., Topçu S., **Kaya A**, Arslanoglu I., Yalcın E., Cytogenetic Damage in *Allium cepa* Root Meristems Induced by Dursban 4 and Antracol WP 7 Pesticides, *7 th Congress of Toxicology in Development Countries*, 6-10 September 2009, Sun City, South Africa

A.4.6. Tan S., Ergene A., Topçu S., Yılmaz F., **Kaya A.**, Arslanoglu I., Cavusoglu K., The Cytotoxic, Biochemical and Physiological Effects of Basudin 60 EM and Cupravit ob 21 Pesticides on *Allium cepa*, *7 th Congress of Toxicology in Development Countries*, 6-10 September 2009, Sun City, South Africa

A.4.7. Tan S., Ergene A., Topçu S., Yılmaz F., **Kaya A.**, Arslanoğlu I., Çavuşoğlu K The Cytotoxic, Biochemical and Physiological Effects of Basudin 60EM and Cupravit ob 21 Pesticides on *Allium cepa*, *New Biotechnology*, Vol. 255, p.5322, (2009)

A.4.8. Ergene A, Tan S, Yilmaz F, Topcu S, **Kaya A**, Arslanoglu I, Yalçın E, “Cytogenetic damage in *Allium cepa* root meristems induced by Dursban 4 and Antracol WP 7 pesticides” 14th European Congress on Biotechnology, Barcelona, Spain, pp.372, 13–16 September, 2009

A.6.1. Uluslararası kongrelerde sunulan ve tam metni veya özeti yayınlanmış, sözlü veya poster bildiriler (basılı olması veya CD şeklinde yayınlanmış olması gerekir)

A.6.1.1. Arzu Kaya Kocdoğan, Serpil Oguztuzun, Emine Benzer, Murat Kilic, Gülay Dilek, Yavuz Selim Kahraman, Mehmet Ali Gulcelik, The Role of GST isoenzymes in breast cancer, in relation to chemotherapy, 3rd EACR-Sponsored Anticancer Agent Development Congress, 18th – 19th of May 2015 in Izmir, Turkey.

A.6.1.2. Murat Kilic, Serpil Oguztuzun, Busra Moran, Gulcin Guler Simsek, **Arzu Kaya Kocdoğan**, Serkan Gol, Hakan Bulus, Is There Any Differences İn Detoxification And Drug Mechanisms Between Cancer Stem Cell And Non-Cancer Stem Cell İn Colon Cancer Tissues, EACR- Sponsored 2nd Anticancer Agents Congress & 5th Multidisciplinary Cancer Research Congress 23rd-27th Of April 2014 Bodrum

A.6.1.3. Arzu Kaya KOÇDOĞAN, Serpil OĞUZTÜZÜN, Emine BENZER, Murat KILIÇ, Gülay DILEK, Yavuz Selim KAHRAMAN, Mehmet Ali GÜLÇELİK; The Expression Of Cyp1a1 And Cyp1b1 Isoenzymes In Breast Cancer, In Relation To Chemotherapy; International Congress Of Forensic Toxicology Industrial and

A.6.2. Uluslararası Katılımlı Ulusal ve ya Ulusal kongrelerde sunulan ve tam metni veya özeti yayınlanmış, sözlü veya poster bildiriler (basılı olması veya CD şeklinde yayınlanmış olması gerekir)

A6.2.1. Arzu Kaya Koçdoğan, Serpil Oğuztüzün, Emine Benzer, Murat Kılıç, Gülay Dilek, Yavuz Selim Kahraman, Mehmet Ali Gülçelik, Meme Kanseri Hastalarda Glutasyon S-Transferaz İzozimlerinin İlaç Direncindeki Rollerini, 27. Ulusal Biyokimya Kongresi 3 - 6 Kasım 2015 Susesi Luxury Resort / Belek - Antalya, [27th National Biochemistry Congress, Antalya / TURKEY]. Turk J Biochem, 2015; 40 (S1) (P160)

A6.2.2. Büşra Moran, Murat Kılıç, Serpil Oğuztüzün, Funda Demirağ, Leyla Nesrin Acar, **Arzu Kaya Koçdoğan,** Zuhale Yazıcı Gökbulut, Küçük hücreli dışı akciğer kanserli dokularda sitoplazmik GSTO1 ve mitokondrial GSTK1 izozimlerinin ekspresyonları, EACR- Sponsored 2nd Anticancer Agents Congress & 5th Multidisciplinary Cancer Research Congress 23rd-27th Of April 2014 Bodrum

A6.2.3. Büşra Moran, Serpil Oğuztüzün, Murat Kılıç, Gülçin Güler Şimşek, Hakan Buluş, Kağan Deniz Kologlu, Serkan Göl, Yağmur Akdemir, Ayşegül Ayaz, Nurdan Gürbüz, **Arzu Kaya Koçdoğan.** Mide ve Kolon Kanseri Dokularda CYP ve GST İzozimlerinin Ekspresyonlarının İncelenmesi. 25. Ulusal Biyokimya Kongresi, 3 - 6 Eylül 2013 Kaya Otel & Convention Center, İzmir [25th National Biochemistry Congress, Izmir / Turkey], Turk J Biochem., 38 (Suppl. 1); P-135, 2013

A.9 A3 madde dışında kalan uluslararası ve ulusal kongrelerde sunulan ve tam metni veya özeti yayınlanmış, sözlü veya poster bildiriler (basılı olması veya CD şeklinde yayınlanmış olması gerekir)

Uluslararası Kongrelerde sunulan Bildiriler

A.9 .1. Tan S., Ada K., Ergene A., Öztürk E., Yılmaz F., **Kaya A.**, Yalçın E., Tekstil Boyar Maddelerinin Aktifleştirilmiş Kömür ile Adsorpsiyonu ve Adsorpsiyon İzotermelerinin Belirlenmesi, 19. Ulusal Biyoloji Kongresi, 23-27 Haziran 2008, Trabzon

A.9 .2. Sema Tan, Kezban Ada, Aysun Ergene, Emine Öztürk, Fadime Yılmaz, **Arzu Kaya**, Emine Yalçın Tekstil Boyar Maddelerinin Aktifleştirilmiş Kömür ile Adsorpsiyonu ve Adsorpsiyon İzotermelerinin Belirlenmesi, 19. Ulusal Biyoloji Kongresi, PEÇ021, Trabzon, 23-27 Haziran 2008

A.9 .3. **Arzu KAYA**, Sema TAN, Emine Yalçın, Aysun ERGENE, Bilirubin Damgalı Kitosan-Agaroz Biyomateryalin Sentezi, Karakterizasyonu ve Bilirubin Uzaklaştırılmasında Kullanımı, V. Ulusal Afinite Teknikleri Kongresi, 20-24 Mayıs 2009, Ayvalık/Balıkesir

D.4Ders Görevleri

	Kurum/Bölüm	Ders Adı	Kredisi
D.4.1	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Örtü Altı Yetiştiriciliği II	3

D.4.2	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Organik Sebze Yetiştiriciliği II	4
D.4.3	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Organik Meyve Yetiştiriciliği II	4
D.4.4	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Bitki Besleme	4
D.4.5	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Ürün Muh. Amb. Ve Taş	2
D.4.6	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Bitki Üretim Teknikleri	4
D.4.7	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Zararlılarla Mücadele	3
D.4.8	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Genel Biyoloji II	2
D.4.9	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Genel Biyoloji Lab.II	2
D.4.10	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Mikoloji II	3
D.4.11	Kırıkkale Üniversitesi	Mikoloji Lab II	4

	Meslek Yüksek Okulu		
D.4.12	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Petro Kimya Teknikleri II	3
D.4.13	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Yakıt Kimyası	2
D.4.14	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Petro Kimya Yrd.Tesisler	4
D.4.15	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Petro Kimya Teknikleri II	3
D.4.16	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Petro Kimya Yrd.Tesisler	4
D.4.17	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Hastalıklarla Mücadele	3
D.4.18	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Biyokimya	4
D.4.19	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Bitki Ekolojisi	3
D.4.20	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Girişimcilik	2
D.4.21	Kırıkkale Üniversitesi	İşletme Yönetimi	2

	Meslek Yüksek Okulu		
D.4.22	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Sistem Analizi ve Tasarımı	2
D.4.23	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	İplik ve Kumaş Analizi	3
D.4.24	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Proses Kontrol	2
D.4.25	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Genel ve Teknik İletişim	2
D.4.26	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Sulama	3
D.4.27	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Organik Bağcılık	4
D.4.28	Kırıkkale Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu	Organik Gübreler ve Gübreleme	4

F. Uluslararası veya Ulusal Düzeyde Katıldığı Sertifika-Kurs Programları

F.2. Katıldığı Sertifika Kurs Programları

F.2.1. Western Blotlama Eğitim Kurs Programı 29.07.2013 İstanbul Üniversitesi
Uzaktan Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi

F.2.2.Real Time PCR Eğitim Kurs Programı, 30.07.2013 İstanbul Üniversitesi
Uzaktan Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi

Üye Olduğu Dernek ve Kuruluşlar

1.MOKAD (Moleküler Kanser Araştırma Derneği)

2.EARC (The European Association for Cancer Research)

