

T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI



IRAK FELLUCE'DEKİ MEME KANSERİ VAKALARININ
İNCELENMESİ

QASIM HABEEB DAYEH DAYEH

DOKTORA TEZİ

DOÇ. DR. NEJDET GÜLTEPE

AĞUSTOS - 2023

KASTAMONU

TAAHHÜTNAME

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu; ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını, bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini bildirir ve taahhüt ederim.

Qasım Habeeb Dayeh DAYEH

ÖZET

DOKTORA TEZİ

IRAK FELLUCE'DEKİ MEME KANSERİ VAKALARININ İNCELENMESİ

QASIM HABEEB DAYEH DAYEH

**KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GENETİK VE BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI**

DANIŞMAN:DOÇ. DR. NEJDET GÜLTEPE

Dünya’da birçok kadını etkileyen meme kanseri, Orta Doğu’da önemli bir sağlık sorundur. BRCA1 ve BRCA2 dahil olmak üzere meme kanseri ile ilişkili genler, bu yıkıcı hastalıkla mücadelede iyi bilinen isimler haline gelmiştir. Vücuttaki tümörlerin büyümesini baskılamaya yardımcı olan proteinler üreten bu genlerin, meme kanseri gelişme riskini artırmaktadır. Çalışmada 8 hastaya kimyasal testler, PCR ve Sanger dizileme analizleri uygulanmıştır. Hemogram verilerinde, her iki aile içerisindeki değerleri yakın bulunmuştur. BRCA1-ex10a amplifikasyonu ve BRCA1-ex10b amplifikasyonu sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, meme kanserli Iraklı deneklerde yedi SNP’nin (rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979 ve rs2053655843) belirgin bir yaygınlık gösterdiği bulunmuştur. Halihazırda tanımlanmış SNP’lerin her birinin, meme kanserinin başlangıcı ve gelişimi ile olası etkileşiminin doğasını değerlendirmek için ayrı ayrı gösterilmiştir. 8 örnek için 7 SNP Sanger dizisi ile sekanslama yapılmıştır. Bu analiz BRCA1 geni ID: 672 ile gerçekleştirilmiştir. BRCA1 geninde tanımlanan rs16941 SNP, meme kanseri riski ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. BRCA1 geninde tanımlanan rs1799950 SNP, artan meme kanseri riski ile çelişkili ve karmaşık ilişkilere sahip olduğu görülmüştür. Tespit edilen BRCA1-rs55906931 SNP, alternatif G alleli çok düşük bir oluşumuna sahiptir. Tespit edilen BRCA1-rs778359104’un, BRCA1 geninin kodlama dizilerinde yer alan nadir bir hatalı SNP olduğu görülürken, tespit edilen BRCA1-rs786203979’un, BRCA1 kodlu protein üzerinde yanlış bir etki ile BRCA1 geninin kodlama dizilerinde yer alan nadir bir SNP olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada en son tanımlanan rs2053655843 SNP, BRCA1 kodlu protein üzerinde yanlış bir etki ile BRCA1 geninin kodlama dizilerinde yer alan nadir bir SNP olduğu görülmüştür. BRCA1 geninde tanımlanan rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979 ve rs2053655843 SNP’leri meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilse de, bu SNP ile meme kanseri riski arasındaki ilişki karmaşık ve çok faktörlü olduğu tespit edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER:Meme kanseri, BRCA1, BRCA2, PCR, SNP, genetik

Ağustos 2023, 105 Sayfa

ABSTRACT

PH.D THESIS

EXAMINATION OF BREAST CANCER CASES IN FALLUJAH, IRAQ

QASIM HABEEB DAYEH DAYEH

**KASTAMONU UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF GENETICS AND BIOENGINEERING**

SUPERVISOR:ASSOC. PROF. DR. NEJDET GÜLTEPE

Breast cancer, which affects many women around the world, is an important health problem in the Middle East. The BRCA1 and BRCA2 genes, which produce proteins important for breast cancer that help suppress the growth of tumors in the body, increase the risk of developing breast cancer. In the study, chemical tests, PCR, and Sanger sequencing analyzes were applied to 8 patients. Hemogram data, BRCA1-ex10a amplification, and BRCA1-ex10b amplification results were found to be similar. In this study, seven SNPs (rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979, and rs2053655843) were found to show significant prevalence in Iraqi subjects with breast cancer. Each of the currently identified SNPs is shown separately to assess the nature of its possible interaction with the onset and development of breast cancer. Sequencing was done with 7 SNP Sanger arrays for 8 samples. This analysis was performed with the BRCA1 gene ID: 672. The rs16941 SNP identified in the BRCA1 gene has been extensively studied about breast cancer risk, and conflicting results have been reported in various populations. The rs1799950 SNP identified in the BRCA1 gene has been shown to have contradictory and complex associations with increased breast cancer risk. The detected BRCA1-rs55906931 SNP has a very low occurrence of the alternative G allele. The detected BRCA1-rs778359104 was found to be a rare faulty SNP located in the coding sequences of the BRCA1 gene, while the detected BRCA1-rs786203979 was reported to be a rare SNP located in the coding sequences of the BRCA1 gene with a false effect on the BRCA1 encoded protein. The rs2053655843 SNP, which was recently identified in this study, was found to be a rare SNP located in the coding sequences of the BRCA1 gene with a false effect on the BRCA1-encoded protein. Although the rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979, and rs2053655843 SNPs identified in the BRCA1 gene may be associated with an increased risk of developing breast cancer, the relationship between this SNP and breast cancer risk is complex and multifactorial.

KEYWORDS:Breast cancer, BRCA1, BRCA2, PCR, SNP, genetics

August 2023, 105 Pages

TEŞEKKÜR

Bu tezi tamamlamamı sağladığı için Yüce Allah’a şükrediyorum.

Tezimi yönetmeyi kabul ettiği ve öğreniminin her aşamasında ilmî ve edebî denetim yolunda her türlü çabayı gösterdiği için danışmanım Doç. Dr. Nejdî GÜLTEPE’ye en içten saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Doktora çalışmamı tamamlamada bana her türlü fırsatı sunan Kastamonu Üniversitesi’ne, akademik ve araştırma kariyerim boyunca bana öğrenimimde yardımcı olan tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmalarında ve hayatımda beni her zaman destekleyen sevgisini ve varlığını her daim hissettiren sevgili eşim Shaima’ya en kalbi teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca Türkiye’de geçirdiğim süre içerisinde bana istediğim her konuda yardımlarını esirgemeyen Türk arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bu tezi aileme ve sevdiklerime atfediyorum.

QASIM HABEED DAYEH DAYEH
Kastamonu, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TAAHHÜTNAME	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE METOT	27
2.1 Materyal.....	27
2.1.1 Çalışmanın Tipi ve Araştırmada Yer Alan Hastalar	27
2.1.2 Kimyasal Analizler	27
2.1.3 Kullanılan Kit, Primer ve Aletler.....	29
2.2 Metot.....	31
2.2.1 DNA Ekstraksiyonu	31
2.2.2 DNA Kantitasyonu	32
2.2.3 Primerlerin Hazırlanması ve Optimizasyonu.....	32
2.2.4 PCR Bileşenlerinin Hesaplanması ve PCR Adımları	33
2.2.5 Elektroforez	34
2.2.6 Standart Dizileme	34
3. ANALİZ SONUÇLARI	35
3.1 Hematolojik ve Biyokimyasal Sonuçlar	35
3.2 PCR Test Verileri	52
3.3 Sanger Dizileme Veri Sonuçları	53
4. TARTIŞMA	58
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
KAYNAKLAR	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Kadınlarda teşhis edilen kanser türlerinin insidans ve mortalite oranları.....	5
Şekil 1.2 Meme kanserinde mutasyonların dağılımı (%).....	11
Şekil 1.3 Tarama mamografisinin avantaj ve dezavantajları	18
Şekil 2.1 COBAS C111 cihazı	28
Şekil 2.2 COBAS E411 cihazı	28
Şekil 2.3 Mindray BC 30s cihazı	29
Şekil 3.1 Zekiya Abed-WBC eğrisi	36
Şekil 3.2 Zekiya Abed-RBC eğrisi	36
Şekil 3.3 Zekiya Abed-PLT eğrisi	36
Şekil 3.4 Somiya Abood-WBC eğrisi	38
Şekil 3.5 Somiya Abood-RBC eğrisi	38
Şekil 3.6 Somiya Abood -PLT eğrisi	38
Şekil 3.7 Mayson Abood-WBC eğrisi	40
Şekil 3.8 Mayson Abood-RBC eğrisi	40
Şekil 3.9 Mayson Abood-PLT eğrisi	40
Şekil 3.10 Enas Abood-WBC eğrisi	42
Şekil 3.11 Enas Abood-RBC eğrisi.....	42
Şekil 3.12 Enas Abood-PLT eğrisi.....	42
Şekil 3.13 Nagam Hatem-WBC eğrisi	44
Şekil 3.14 Nagam Hatem-RBC eğrisi	44
Şekil 3.15 Nagam Hatem-PLT eğrisi	44
Şekil 3.16 Safana Nafeya-WBC eğrisi.....	46
Şekil 3.17 Safana Nafeya-RBC eğrisi.....	46
Şekil 3.18 Safana Nafeya-PLT eğrisi.....	46
Şekil 3.19 Sama Nafeya-WBC eğrisi.....	48
Şekil 3.20 Sama Nafeya-RBC eğrisi.....	48
Şekil 3.21 Sama Nafeya-PLT eğrisi.....	48
Şekil 3.22 Shaden Nafeya-WBC eğrisi.....	50
Şekil 3.23 Shaden Nafeya-RBC eğrisi.....	50
Şekil 3.24 Shaden Nafeya-PLT eğrisi.....	50
Şekil 3.25 BRCA1-ex10a geninin amplifikasyon sonuçları	52
Şekil 3.26 BRCA1-ex10b geninin amplifikasyon sonuçları	53
Şekil 3.27 BRCA1-rs16941 dizilimi	54
Şekil 3.28 BRCA1-rs799917 dizilimi	54
Şekil 3.29 BRCA1-rs1799950 dizilimi	55
Şekil 3.30 BRCA1-rs55906931 dizilimi	55
Şekil 3.31 BRCA1-rs778359104 dizilimi	56
Şekil 3.32 BRCA1-rs786203979 dizilimi	56
Şekil 3.33 BRCA1-rs2053655843 dizilimi	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1 BRCA1/2 mutasyon bulunan bireylerde hayat boyu kanser meydana gelme riski.....	14
Tablo 1.2 Meme kanseri T-N-M evrelemesi.....	22
Tablo 2.1 Hastaların fiziksel özellikleri.....	27
Tablo 2.2 Kullanılan kitler.....	29
Tablo 2.3 Primerlerin özellikleri.....	30
Tablo 2.4 Kullanılan alet-ekipman.....	30
Tablo 2.5 Primer karışımları.....	32
Tablo 2.6 PCR çalışma ayarları.....	33
Tablo 2.7 PCR bileşenlerinin hesaplanması.....	33
Tablo 2.8 PCR programlama adımları.....	34
Tablo 3.1 Zekiya Abed laboratuvar sonuçları.....	35
Tablo 3.2 Somya Abood laboratuvar sonuçları.....	37
Tablo 3.3 Mayson Abood laboratuvar sonuçları.....	39
Tablo 3.4 Enas Abood laboratuvar sonuçları.....	41
Tablo 3.5 Nagam Hatem laboratuvar sonuçları.....	43
Tablo 3.6 Safana Nafeya laboratuvar sonuçları.....	45
Tablo 3.7 Sama Nafeya laboratuvar sonuçları.....	47
Tablo 3.8 Shaden Nafeya laboratuvar sonuçları.....	49
Tablo 3.9 Araştırmaya konu olan hastalar ve bilgileri.....	51
Tablo 3.10 Hastaların DNA konsantrasyonları.....	52
Tablo 4.1 Hastaların karşılaştırmalı WBC değerleri.....	58
Tablo 4.2 Hastaların karşılaştırmalı Lymph değerleri.....	60
Tablo 4.3 Hastaların karşılaştırmalı Mid değerleri.....	60
Tablo 4.4 Hastaların karşılaştırmalı Gran değerleri.....	61
Tablo 4.5 Hastaların karşılaştırmalı RBC değerleri.....	62
Tablo 4.6 Hastaların karşılaştırmalı HGB değerleri.....	63
Tablo 4.7 Hastaların karşılaştırmalı HCT değerleri.....	63
Tablo 4.8 Hastaların karşılaştırmalı MCV değerleri.....	64
Tablo 4.9 Hastaların karşılaştırmalı MCH değerleri.....	65
Tablo 4.10 Hastaların karşılaştırmalı MCHC değerleri.....	65
Tablo 4.11 Hastaların karşılaştırmalı RDW-CV/RDW-SD değerleri.....	66
Tablo 4.12 Hastaların karşılaştırmalı PLR değerleri.....	67
Tablo 4.13 Hastaların karşılaştırmalı MVP değerleri.....	69
Tablo 4.14 Hastaların karşılaştırmalı PDW değerleri.....	70
Tablo 4.15 Hastaların karşılaştırmalı PCT değerleri.....	70
Tablo 4.16 Hastaların karşılaştırmalı P-LCC/P-LCR değerleri.....	71
Tablo 4.17 Hastaların karşılaştırmalı ESR değerleri.....	72
Tablo 4.18 BRCA1 ve SNP'ler ile Sanger dizileme sonuçları.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

%	: Yüzde
>	: Büyük
≤	: Küçük eşit
dL	: Desilitre
fL	: Femtolitre
g	: Gram
Gy	: Gray (Ölçü birimi)
L	: Litre
mg/L	: Miligram/Litre
mL	: Mililitre
mm/h	: Milimetre/Saat
ng	: Gigagram
pg	: Pikogram
U/L	: Mikro/litre
β	: Beta

Kısaltmalar

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACS	: Amerikan Kanser Cemiyeti
AI	: Aromataz İnhibitör
AJCC	: Amerika Kanser Ortak Komitesi
BRCA1	: Meme Kanseri 1
BRCA2	: Meme Kanseri 2
CA15-3	: Karsinom Antijen 15-3
CDC	: Kontrol ve Korunma Merkezi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CRP	: C-Reaktif Protein
DKİS	: Duktal Karsinoma <i>in situ</i>
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
E2	: Estradiol
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Oranı
GRAN	: Granülasit
GWAS	: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HBOC	: Kalıtsal Meme/Over Kanseri
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
İDK	: İnvaziv Duktal Karsinom
İLK	: İnvaziv Lobüler Karsinom
KETEM	: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi
KKMM	: Kendi Kendine Meme Muayenesi

KMM	: Klinik Meme Muayenesi
LDH	: Laktak Dehidrogenaz
LKİS	: Lobuler Karsinoma <i>in situ</i>
LYM	: Lenfosit
MCH	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin
MCHC	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Korpüsküler Hacim
MG	: Mamografi
MİD	: Monosit
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
P53	: Protein 53
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PDW	: Trombosit Dağılım Genişliği
P-LCC	: Trombosit-Büyük Hücre Sayısını
P-LCR	: Trombosit-Büyük Hücre Oranını
PLT	: Trombosit
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
RDW-CV	: Eritrosit Dağılım Genişliği Varyasyon Katsayısı
RDW-SD	: Eritrosit Dağılım Genişliği Standart Sapma
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör-Lenf nodu-Metastaz
TP53	: Tümör Protein 53
UKAA	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Kanser en kısa tanımı ile vücuttaki hücrelerden birinin kontrolden çıkıp olağan dışı çoğalması ile meydana gelen immünolojik bir rahatsızlıktır. Patolojisinde deoksiribonükleik asitin (DNA) doğru bir şekilde eşleşmemesi yatmaktadır. Bu doğru eşleşmeme neticesinde DNA mutasyon geçirerek başka bir yapı meydana getirir ve ortaya çıkan mutasyonlar genetik, sistemsel ve çevresel etkenlerle gelişebilmektedir (Can, 2014; Dalay ve Buyru, 2015). Kanser, çağımızın en önemli hastalığı olup, kardiyovasküler hastalıkların ardından ikinci sırada yer almaktadır. Kanser, öldürücü etkisinin yanında insan vücudunda bıraktığı deformasyonlar sebebiyle hem iş gücünde ve hem de yüksek maliyet açısından ülkelerin ekonomisine ağır yük getirmektedir (SB, 2017). 2018 yılında yayınlanan dünya kanser istatistiklerine göre; kansere yakalanan 18,1 milyon vaka ve 9,6 milyon hastanın kanserden dolayı hayatını kaybettiği görülmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), dünya genelinde beşte bir erkeğin ve altı da bir kadının yaşamları boyunca kansere yakalanacağı, insanların her sekizinden birinin ve her onundan birinin kanser olacağı ön görmektedir (Globocan, 2018).

Kanserler köken aldıkları doku ve organlara göre isimlendirilirler. Belirti, bulgu ve tedavileri de kanserin cinsine göre değişmektedir. En sık görülen kanser türleri ise deri, akciğer, meme, sindirim ve üreme sistemlerinden kaynaklanan kanserlerdir (Kutluk ve Kars, 1992).

Genel olarak kanserin nedenlerine baktığımız zaman başlıca faktörleri; genetik faktörler, iyonize radyasyon, ultraviyole ışınları, hava kirliliği, kimyasal karsinojenler, beslenme faktörleri, sigara, alkol ve virüsler olarak sıralayabiliriz.

Meme kanseri, yukarıda tanımlandığı gibi DNA onarım mekanizmasının onaramadığı DNA hasarlarının meydana gelmesi ile ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Birçok kanser hücresi, tümör denilen bir kitle meydana getirmekte ve kanser vücutta tümörün olduğu bölge ile isimlendirilmektedir (Paşalak ve Seven, 2017). Memedeki hücrelerde oluşan malignler sonucu meme kanseri meydana gelmektedir. Meme dokusu lobüllerinde veya lobülleri meme başlığına düğümleyen yerlerde başlayan

meme kanseri, dünya genelinde kadınlar arasında en yaygın olan ve öldürücü etkisi olan maligniteler arasındadır (ACS, 2018). Meme yapısında oluşan anormallikler (Erhan vd., 2013), hücrelerin büyümesini ve gelişmesini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar neticesinde meme hücrelerinin kontrolsüz büyümesi ile gelişmektedir (SBHSGM, 2019; ACS, 2018). Meme kanseri hastalığı ilerledikçe lenf sistemi aracılığı ile kemik, akciğer, karaciğer, beyin ve yumurtalık gibi organlarda hematojen metastaz meydana gelirse tümör kötü huyludur (Aydıntuğ, 2014; Var, 2016).

Meme kanseri en fazla kadınlarda tespit edilse de erkeklerde de görülebilmektedir (ACS, 2017; Kaymakçı, 2011). Meme kanseri, memenin farklı alanlarında yani süt kanallarından başladığı gibi süt bezlerinde de ortaya çıkabilir. Birçok meme kanseri memede yumru halinde ortaya çıkabilmekte ve fiziksel muayene ile hissedilmeyip mamaografi taramalarıyla tespit edilebilmektedir. Ayrıca, memede tespit edilen yumruların çoğunluğu iyi huylu (benign tümör) olup, anormal büyüme göstermezler ve yayılmazlar. Fakat bazı iyi huylu tümörlerde kadının meme kanseri riskini arttırabilir (ACS, 2017).

Meme kanseri kadın bireylerde en sık görülen kanser türü olup, tüm tespit edilen kanser türlerinin %32'sini meydana getirmektedir (Jennifer ve Leslie, 1996; Wingo vd., 1995). ACS, Amerika'da ki kadınların sekizde birinin hayatları süresince meme kanseri hastalığına yakalanacağını öne sürmektedir (Feuer vd., 1993). 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 182.000 yeni meme kanseri vakası ve bundan kaynaklı 46.000 ölüm meydana gelmiştir. 1983-90 döneminde beş yıllık sağkalım oranları beyaz kadınlar için %82 ve siyah kadınlar için %66 oranında olduğu bilinmektedir. Yaşa göre ayarlanmış ölüm oranları, uzun yıllar boyunca nispeten sabit kalmıştır. Yaşa göre ayarlanmış insidans oranları 1980'e kadar kademeli olarak arttığı ve ancak 1987-1992'de dengelendiği bildirilmektedir (Kelsey ve Whittemore, 1994).

Uzun yıllar boyunca insidans oranları Kuzey Amerika'da ve Kuzey Avrupa'da en yüksek, Güney Avrupa ve Güney Amerika'da ortalama ve Asya ve Afrika'da en düşük oranlarda olmuştur. Meme kanseri epidemiyolojisinin en dikkate değer tanımlayıcı özelliklerinden biri, birkaç Asya ve Orta Avrupa ülkesinde insidans ve ölüm oranlarında son zamanlarda görülen belirgin artışlardır (Kelsey ve Whittemore, 1994).

Japonya’da, insidans oranları 1970-1985 döneminde iki katından fazla artmıştır. Buna göre Amerika Birleşik Devletleri gibi yüksek riskli ülkeler ile Japonya gibi düşük riskli ülkeler arasındaki insidans oranlarındaki farklılıklar halen mevcut olmakla birlikte, son yıllarda farklar azalmıştır. Japonya gibi ülkelerde insidans oranlarının hızla artmasında çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. İnsidans oranlarındaki uluslararası varyasyonun nedenleri belirsizdir, ancak olasılıklar arasında vücut ağırlığındaki farklılıklar, diyetin bazı yönleri, endojen hormon seviyeleri ve menarş yaşı, menstrüel döngü uzunluğu, parite ve emzirme gibi üreme özellikleri yer almaktadır. Genel olarak, düşük riskli ülkelere gelen göçmenlerdeki ve göçmenlerin ikinci ve üçüncü nesil yavrularındaki insidans oranları, insidans oranlarının artış hızı bir çalışmadan diğerine değişse de Birleşik Devletler’dekilere yaklaşmaktadır (Kelsey ve Whittemore, 1994, Ziegler vd., 1993). Yüksek riskli bölgelerdeki kadınlar arasında insidans oranları yaşla birlikte artmakta, ancak yaşa özgü insidans eğrisinin yukarı eğimi yaklaşık 45-50 yaşından sonra azalmaktadır. İnsidans oranlarının daha düşük olduğu alanlar, 45-50 yaşından sonra insidans oranlarında daha az artış veya hiç artış göstermemektedir. Düşük ve orta riskli ülkelere gelen kadınlar arasında meme kanseri oranları arttıkça yaşa özel insidans eğrilerinin şekilleri daha çok birbirine benzemektedir. 45-50 yaş civarında meme kanseri insidans oranlarının eğimindeki değişimin, meme kanseri etiyolojisinde üreme hormonlarının rolü ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Sadece kadın hormonları tarafından doğrudan kontrol edilen organ sistemleri, menopoz zamanı civarında görülme oranları bu değişikliği göstermektedir (Pike vd., 1993). ABD içinde, genel insidans oranları beyaz kadınlar arasında en yüksek olup, bunu Afro-, Hispanik, Asyalı ve Amerikalı kadınlar izlemektedir (Hoegh vd., 1992). Ancak 40-45 yaş altı en yüksek oran Afro-amerikan kadınlardadır. Yüksek sosyoekonomik düzeydeki kadınların meme kanseri riski, düşük sosyoekonomik statüdeki kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Ortalamadan daha yüksek risk altındaki diğer gruplar arasında, hiç emzirmemiş kadınlar, kentsel alanlarda yaşayanlar, Yahudi kadınlar ve güneye göre Kuzey ABD’de yaşayanlar yer almaktadır (Kelsey ve Whittemore, 1994).

Daha güncel çalışmalarda ise veriler şu şekildedir; UKAA (Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı), meme kanserinin insidans hızını 100.000’de 46,3; yaşa bağlı standart ölüm oranı hızını ise 100.000’de 13 olarak kayıt etmiştir (UKAA, 2020).

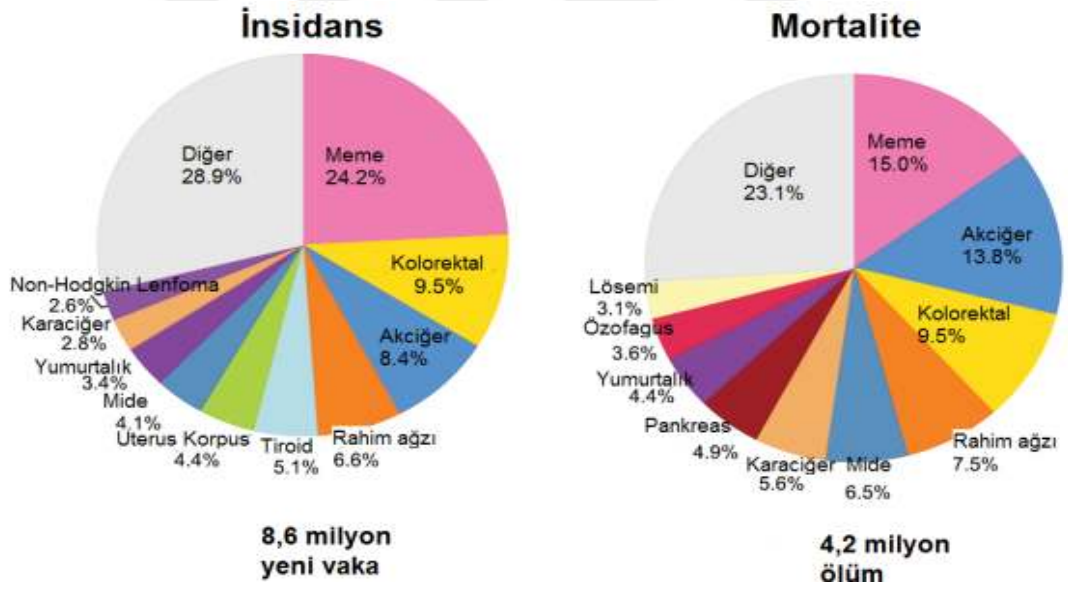
Dünya çapında 1,1 milyondan fazla vaka teşhis edilmekte ve 410.000'den fazla hasta bu nedenle ölmektedir (Ferlay vd., 2004). Küresel olarak bakıldığında bu hastalığın %55'i gelişmiş ülkelerde görülmekte fakat gelişmekte olan ülkelere görülme oranları da hızla artmaktadır. Meme kanseri, 2002 yılında teşhis edilen tahmini 1,15 milyon vaka ile kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve dünyada her yıl teşhis edilen tahmini 5 milyon kanser vakasının beşte birini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde 641.600 vaka ve 190.900 ölüm görülürken, gelişmekte olan ülkelere 509.700 vaka ve 219.600 ölüm meme kanserinden kaynaklanmaktadır. İnsidans oranlarındaki mevcut eğilimlerin sabit kaldığı varsayılırsa, 2030 yılında dünyada 2,7 milyon yeni vaka ve vakaların %60'ından fazlası (1,72 milyon) dünyanın daha az gelişmiş bölgelerinde meydana gelmesi beklenmektedir. Genel olarak, insidans dünyanın gelişmiş bölgelerinde daha fazla (100.000'de 80'den yüksek) ve gelişmekte olan bölgelerde azdır (100.000'de 30'dan düşük) fakat yüksek insidans olmasına rağmen gelişmiş bölgelerde hayat şartlarının iyi olmasından kaynaklı olarak meme kanserinden kaynaklı ölüm oranları daha azdır (100.000'de yaklaşık 6-23) (Ferlay vd., 2010).

Meme kanserinin en fazla olduğu yüksek insidans düzeylerinin Kuzey ve Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya, ardından Yeni Zelanda ve Güney Amerika'nın güney ülkelerinde, özellikle Uruguay ve Arjantin'de olduğu belirlenmiştir (Ferlay vd., 2004). Az gelişmiş ülkelerin çoğunda insidans oranları 100.000 kadında 40'ın altındayken, meme kanseri daha az gelişmiş ülkelerin çoğunda hala kadınlar bireyler içinde en sık görülen türdür (Parkin vd., 2005). Menopozdan önce (<50) insidans oranında hızlı bir yükseliş görülmekte ve insidans oranlarındaki yükseliş hızı daha sonra çok daha düşük olduğu bilinmektedir. Bu model, menopozdan sonra dolaşımdaki östrojenlerin azalan seviyelerine bağlı olabilir (Henderson vd., 1988).

Türkiye'de meme kanseri insidans oranı 100.000'de 43 olup her yıl ortalama 15.000 kadına meme kanseri teşhisi konulmaktadır (TKKP, 2018). Türkiye kanser istatistiği 2017 verilerine göre, kanser tanısı konulan kadınların her dördünden biri meme kanseri olup, bu düzeyin zamanla yükseleceği öngörülmektedir (TÜİK, 2015). Türkiye'de meme kanseri hastalığı tespit edilen kadın hastaların %44,5'i 50-69 yaş aralığında, %40,4'ünün ise 25-49 yaş aralığında bulunduğu saptanmıştır (SB, 2014).

Globocan (2018) çalışmalarında, yeni tanı alan kanser vakalarından meme kanseri insidansının %11,6 olduğunu, meme kanseri mortalitesinin ise %6,6 olduğunu tespit etmiştir. Yaşa bağlı, dünyada meme kanseri insidansı 100.000’de 23,7 ve meme kanseri nedeniyle mortalite oranı 2018 yılında 6,8 olarak kaydedilmiştir (Globocan, 2018). Kadınlar arasında tespit edilen kanserlerin %24,7’sini meme kanseridir (TÜİK, 2015). Diğer yandan meme kanseri tüm dünyada kadınlar içinde en çok tespit edilen kanser türü olsa da, diğer kanser türlerinden daha çok hayatta kalma oranına sahiptir (Koch vd., 2013; Knobf vd., 2012; Sharif vd., 2010).

2018 verilerine göre ise meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup her sene 2,1 milyon kadını etkisi altına almaktadır (WHO 2018). Siegel vd. (2017) ise kadın hastalarda kanser nedeni ölümlerin çoğunluğu meme kanserinden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Şekil 1.1’de meme kanserinin diğer kanser türlerine göre kadınlarda görülme ve ölüm oranları verilmiştir (Aksan, 2019).



Şekil 1.1 Kadınlarda teşhis edilen kanser türlerinin insidans ve mortalite oranları

Kadınların büyük bir kısmında sebebi tespit edilemeyen meme kanseri görülmektedir. Sebebi net şekilde bilinmemekle beraber çevresel, hormonal, genetik, biyolojik ve psikolojik etkenlerin önemli olduğu bilinmektedir (ACS, 2018). Bu etkenlerin yanında obezite, çok fazla hareket etmeme, kombine östrojen ve progesteron hormonlarının takviyesi, etnik kimlik, sigara, alkol kullanımı, aile öyküsü, meme hastalıklarının

bazıları ve emzirme gibi faktörlerin de meme kanseri oluşumunda ve ilerlemesinde rol aldığı bilinmektedir (Karayurt ve Can, 2014; Var, 2016).

Meme kanserine yatkınlıkta genetiğin rolü araştırmalardan elde edilen bulgulara dayanmaktadır. Bunlar sırasıyla;

- ✓ Ailede meme kanseri öyküsü, özellikle iki taraflılık,
- ✓ Belirli soylar arasındaki oranlarda belirgin farklılık,
- ✓ Diğer kanserlerdeki dramatik değişikliklere rağmen meme kanseri insidansında uzun yıllar boyunca büyük bir değişiklik olmaması,
- ✓ Monozigotik ikizlerde meme kanseri uyumu,
- ✓ Yakın akraba hastalarda meme kanseri lateralitesi uyumu şeklindedir (Nicholas ve Petrakis, 1977).

Ailesellik ve iki taraflılığın tanınması, özel tarama ve tanı çalışmaları için yüksek riskli kadınların belirlenmesinde önemli klinik değere sahiptir. Meme kanserine spesifik bir yatkınlıktan tek bir genin mi yoksa birkaç genetik mutasyonun mu sorumlu olduğu bilinmemektedir. Meme kanserinin ailesel oluşumunu ilk kez Broca (1866) tarafından belgelenmiştir. Kendi ailesindeki 24 kadından 10'unun meme kanserine yakalandığını bildirmiştir. 1920'lerden bu yana, dünya çapında çok sayıda çalışma, anneleri ve/veya kız kardeşleri meme kanseri olan kadınların kontrollere göre yaklaşık iki ila üç kat daha fazla meme kanseri riskinde olduğunu göstermiştir (Lilienfeld, 1963; Post, 1966; Tokuhata, 1969).

Anderson (1971; 1972) meme kanserinde genetik heterojenite kanıtı bulmuştur. Kadın ikizlerde meme kanseri oluşumuna ilişkin çalışmalar, yatkınlığın genetik bileşenini belirleme girişiminde bulunulmuştur. Monozigotik ikizler arasındaki meme kanseri uyum farklılıklarının genetik olmayan bir temeli olması gerekirken, dizigotik ikizlerdeki hastalık hem genetik hem de çevresel nedenlerle farklılık gösterebilir (Nicholas ve Petrakis, 1977). İkizlerde meme kanseri ile ilgili literatürün bir özeti, monozigotik için 0,28 ve dizigotik ikizler için 0,12'lik bir havuzlanmış uyumu göstermektedir.

Bu veriler, meme kanserine yatkınlıkta önemli bir kalıtsal bileşenin mevcut olduğunu, ancak çevresel yönlerin önemli ölçüde daha büyük olduğunu göstermektedir (Nicholas ve Petrakis, 1977). Ailelerde sadece ortak genler değil, aynı zamanda kültür, diyet, ilk hamilelik yaşı, enfeksiyonlara maruz kalma ve benzer bir sosyoekonomik durum da etkili faktörlerdir. Ayrıca meme kanserli hastaların %90'ından fazlasının ailesinde kadın akrabalarında meme kanseri öyküsü bulunmadığı da vurgulanmalıdır. Genetik faktörler muhtemelen bu farklılıklara katkıda bulunur, ancak parite ve ilk hamilelik yaşı, hormon farklılıkları ve farklı diyetler ve çevresel kanserojenlere maruz kalma da bu varyasyonun açıklamaları olarak sunulmuştur (Nicholas ve Petrakis, 1977).

Meme kanserine yakalanma riskine neden olan faktörler aşağıda detayları ile verilmiştir.

Cinsiyet: Cinsiyet faktörüne bakıldığında her iki cinsiyetinde meme kanserine yakalanma riskinin olduğu bilinmektedir. Ancak kadınların yakalanma potansiyeli erkeklerin meme kanserine yakalanma risk potansiyelinden çok daha fazladır. Yapılan çalışmalarda kadınların meme kanseri oranı erkeklere oranla 100 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Angahar, 2017; Koçak vd., 2011; Leah vd., 2018).

Yaş: Meme kanseri görülme riski genç yaşlarda az olmakla beraber yaş ilerledikçe artmaktadır. 20 yaş ve altı kadınlarda meme kanseri olma olasılığı nadir gözükürken bu istatistik 40-50 yaş arası kadınlarda biraz daha fazla ve 50 yaş üstü kadınlarda çok yüksektir. Bu nedenle meme kanseri vakaları daha çok 50 yaş ve üstü kadınlarda görülmektedir (CDC, 2018; Karayurt ve Can, 2014).

Fiziksel aktivite: Çalışmalar, fiziksel aktivitenin, meme kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu ve daha düşük östrojen metabolitleri oranıyla sonuçlandığını göstermektedir (Kossmann vd., 2011; Smith vd., 2013). Pizot vd. (2016), en yüksek fiziksel aktivite seviyesinin (haftada en az 150 dakika şiddetli fiziksel aktivite), en düşük fiziksel aktivite seviyesine kıyasla tüm meme kanserleri için %88 oranında nispi risk ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Chlebowski (2013), fiziksel aktivite eksikliğinin meme kanseri riskini artırdığını bulmuştur. Haftada yaklaşık 3-4

saat yürüyüş olarak tanımlanan orta düzeyde eğlence amaçlı fiziksel aktivite, meme kanseri insidansını azaltabildiğini ifade etmiştir.

Obezite: Uzun obezite sürelerinin artan yaşlarda meme kanserini etkilediği ve yüksek vücut kitle endeksi postmenopozal popülasyonun meme kanserine yakalanmasını daha olası kıldığı literatür çalışmalarında görülmüştür (Arnold vd., 2016).

Alkol: Günlük 2 kadeh alkol alımının meme kanseri riskini %20 oranında arttırdığı bilinmektedir (ACS, 2018). Günde üç bardak alkol kullanan bir kadının riski ise 2 kat daha fazladır (Acar, 2017; Durmuş, 2010). Meme kanserli 58,000'den fazla kadını içeren 53 çalışmanın bir havuz analizi, günlük yaklaşık 50 gram tüketimin, hiç alkol içmediğini bildiren kadınlara kıyasla 1,5 kat daha risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Hamajima vd., 2002).

Sigara tüketimi: Sigara, içerisinde sahip olduğu birleşenler sebebiyle kanserojenik etki göstermektedir (Durmuş, 2010). Sigara içen kadınlarda meme kanserinin meydana gelme risk oranı %12 daha yüksektir (Gaudet vd., 2013). Sigara kullanmayan ancak pasif içici olanlarda meme kanseri risk oranının 2 kat daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Açıkgöz, 2010; Gürbüz, 2005). Ancak sigara tüketiminin meme kanserine alkol kadar etki etmediği ve sigaranın meme kanseriyle ilişkili olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (Allen vd., 2009).

Diyet: Postmenopozal dönemde olan kilolu kadınlarda meme kanseri riski 1,5 kat iken şişman kadınlarda ise bu oran 2 katından daha fazladır. Bunun nedeni ise yağ doku hücrelerinin, bu dönemde en büyük östrojen kaynağı olmasıdır (Angahar, 2017; Yalaza vd. 2016). Diğer yandan yüksek yağ, kafein ve kırmızı et içeren diyetler, meme kanseri için bir risk etkenidir. Etkenleri azaltmak adına meyve ve sebze tüketimi meme kanseri gelişme riskini düşürdüğü bilinmektedir. Ayrıca fazla miktarda kalsiyum ve D vitamini de meme kanseri riskini düşürmektedir (Koçak vd., 2018).

Radyasyon: 40 ila 50 yaş arasındaki kadınlarda, on mamografi incelemesinden gelen radyasyonun yaşamları boyunca bir milyon kadında yaklaşık 60 yeni meme kanserine neden olması beklenebileceği öngörülmektedir. 15 yıl boyunca 50 ila 65 yaş arasında taranan kadınlarda; yaşlı kadınlara kalan ömrün daha kısa olması ve radyasyonun yaşlı

kadınlar için daha düşük kanserojen etki göstermesi yeni vakaların sayısının daha az olacağını göstermektedir. Çünkü 65 yaş üstü kadınlarda vücut doğal serüvende hücre yıkımları gerçekleştirdiği için kanserojen etki daha da az olmaktadır (Gohagan vd., 1986).

Coğrafya: Kadınların yaşadıkları coğrafyaya göre meme kanserine yakalanma oranları değişmektedir. Sosyoekonomik şartlar, hava kirliliği, stres vb. gibi birçok etken risk seviyesini etkilemektedir.

Menarş ve menepoz yaşı: Erken regl dönemine giren veya geç menopoza giren kadınlarda meme kanseri oluşma riski fazladır. 55'inden sonra doğal menopoza giren kadınların meme kanserine yakalanma olasılığı 45 yaşından önce menopoza giren kadınlara göre iki kat daha fazladır.

İlk gebelik yaşı ve nulliparite: İlk doğumun geç yaşta olması, yaşam boyu meme kanseri insidansını artırır. İlk bebeğini 30 yaşından sonra dünyaya getiren kadınlarda meme kanseri risk oranı, ilk çocuğunu 30'undan önce yapan kadınların yaklaşık iki katıdır. En yüksek risk grubunu oluşturanlar ise ilk çocuğu 35 yaşından sonra olanlardır; bu kadınlar, nullipar (hiç doğum yapmamış) kadınlara göre daha fazla risk altında görünmektedir. İkinci çocuğun genç yaşta doğması meme kanseri riskini daha da azalttığı bilinmektedir (Pherson vd., 2000).

Emzirme: Emziren kadınların meme kanserine yakalanma riski daha düşüktür. Kadının bir yıl boyunca bebeğini emzirmesi, meme kanserine yakalanma riskini %4,3 azaltmaktadır (Açıkgöz, 2010; Aydın vd., 2006).

Meme dokusu: Meme dokusu yağlı, lifli ve grandüler yapıdan oluşmaktadır. Çok daha glandüler ve fibröz dokuya ve daha az oranda yağlı dokuya sahip olmak, memenin yoğun olduğunu göstermektedir. Yoğun bir meme dokusuna sahip olmak; ortalama meme yoğunluğuna göre kanser riskini 1,5-2 kat arttırdığı bilinmektedir (Olçar, 2021).

Aile öyküsü: Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınların meme kanserine yakalanma riski, ortalama riske kıyasla yaklaşık iki kat daha fazladır. Kişisel meme kanseri öyküsü olan kadınlar, ortalama riskin yaklaşık üç katıdır. Yüksek riskli

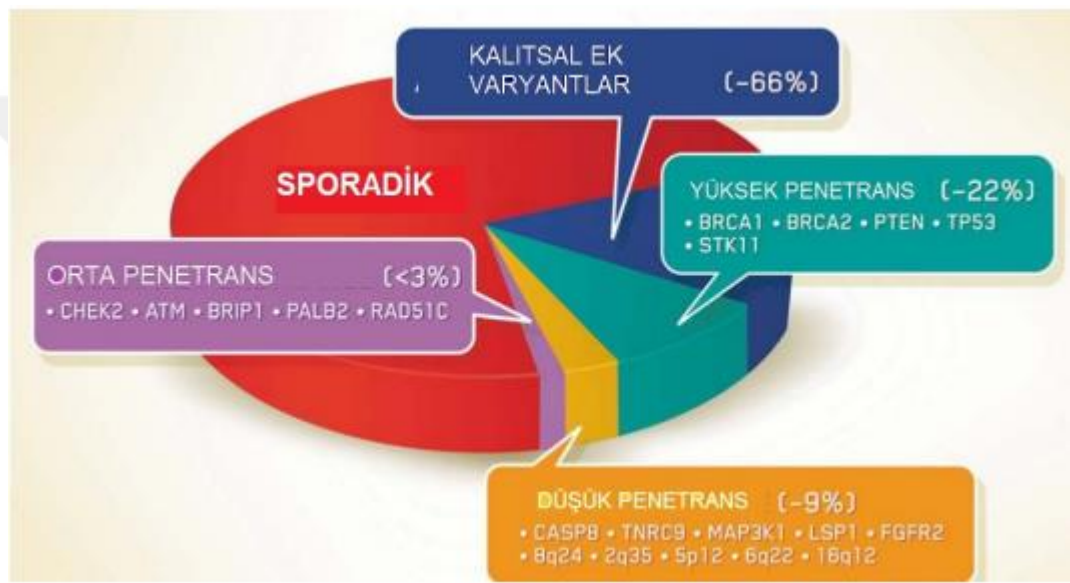
kadınlarda tüm kadınlara kıyasla, meme kanserine yakalanma olasılığı, meme kanserinden ölme olasılığı ve tarama sonucu ölme olasılığı arasındaki fark, kadının rölatif riski ile orantılı olarak artar (David ve Eddy, 1989). Bilinen bir genetik mutasyon olmaksızın, kanser açısından pozitif bir aile meme kanseri öyküsüne sahip olmak, meme kanseri riskini 1,5-2 nispi riskle artırmaktadır (Singletary, 2003). Tüm kadınlar için meme kanseri olan birinci dereceden bir kadın akrabaya sahip olmak meme kanseri riskini yaklaşık iki katına çıkarır ve akrabanın yaşının genç olmasıyla risk artar (CRUK, 2014).

Kanseri oluşturmada etkili genler, proto-onkogen ve tümör baskılayıcı genlerdir. Birçok genetik farklılıklar, yalnızca kanserli yapıdaki kanser hücrelerinde görülürken, daha az sıklıkla da olsa germ hücrelerindeki genetik değişimlerle meydana gelen kanserler kalıtsallığa sahiptir (Osborne, 2004). Gen ekspresyonunu hızlandıran ya da kodladıkları proteinlerde kontrolsüz aktivite artışına sebep olan genetik farklılıklar normal olmayan hücre artışına sebep vermektedir (Cooper, 2004). Onkogenler, normal işleve sahip proto-onkogenlerden çeşitli mekanizmalar sonucunda meydana gelirler. Proto-onkogende meydana gelen nokta mutasyonu, gen amplifikasyonu ve kromozomal translokasyonlar proto-onkogenin aktivasyonunu etkileyen mekanizmalardır. Proto-onkogenler, DNA dizilerinde sadece bir bazın nokta mutasyonu ile değişmesi ile onkogenlere dönüşerek somatik hücrelerde anormal gen ürününün (onkoprotein) sentezine meydana getirirler. Meydana gelen ürün, hücre bölünmesini ve gelişimini tetikleyerek kanseri oluşturmaktadır. Kanser oluşumunda rol alan bir diğer gen grubu da tümör baskılayıcı genlerdir (Osborne, 2004). Onkogenlerin aksine normal koşullarda hücre çoğalmasını ve tümör gelişimini inhibe etmektedir (Cooper, 2004).

Batı ülkelerinde ise meme kanserinin %10 kadarı genetik kalıtım kaynaklıdır. Meme kanserine yatkınlık çoğunlukla sınırlı penetrasyon ile otozomal dominant olarak kalıtılır. Bunun kadın ve erkekten de aktarılabileceği ve bazı aile fertlerinin anormal geni kendilerinde kanser meydana getirmeden de iletebilecekleri anlamına gelir. Genetik mutasyona bağlı meme kanserlerinin çoğu, 65 yaşından önce ortaya çıkar ve ailede kanser olan bir kadın 65 yaşında hala etkilenmeyen erken başlangıçlı kanseri muhtemelen genetik mutasyonu miras almamıştır. Birinci derece akrabasında (anne,

kız kardeş, kız) 50 yaşından önce bu hastalığa yakalanmış bir kadının meme kanserine yakalanma potansiyeli iki kat veya daha fazla denilebilir ve akrabası meme kanserine yakalandığında ne kadar küçükse meme kanserine yakalanma riski o kadar fazladır (Pherson vd., 2000).

Çoğunlukla meme kanseri insidansı yüksek olan ailelerde görülen meme kanseri, hastaların yaklaşık olarak %30'unu meydana getirmekle beraber, bir dizi yüksek, orta ve düşük penetrasyon duyarlılık geniyle ilişkilendirilmiştir (Şekil 1.2) (Aksan, 2019).



Şekil 1.2 Meme kanserinde mutasyonların dağılımı (%)

Meme kanserinde görevli olan genler yüksek geçişli genler ve düşük geçişli genler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Yüksek geçişli genlerde mutasyonların çok fazla görüldüğü ve bu mutasyonların özellikle kalıtsal meme kanserine sebep olduğu bilinmektedir. Halbuki düşük geçişli genlerdeki mutasyonların, meme kanserinin büyük popülasyonunu oluşturan sporadik meme kanserlerinin meydana gelmesinde etken olduğu varsayılmaktadır (Mitrunen vd., 2003).

Meme kanserinin otozomal dominant kalıtım yöntemi ile aktarım yapabildiği 1988 senesinde sunulmuş olup, vakaların %5-10'unda patolojik gen tespit edilmiştir (Newman vd., 1988). Günümüzde Yapılan çalışmalarda kalıtsal meme kanseri ile etkileşimli oldukça fazla sayıda gen bildirilmiştir (BRCA1, BRCA2, PTEN ve TP53)

(Cintolo-Gonzalez vd. 2017; Newman vd. 1988). Genetik mutasyonlar arasında en önemlileri;

- ✓ BRCA1/ BRCA2 gen mutasyonları,
- ✓ TP53 gen mutasyonları,
- ✓ PTEN gen mutasyonları,
- ✓ CDH1 gen mutasyonları,
- ✓ STK11 gen mutasyonlarıdır.

Orta derecede meme kanseri riskini artıran gen mutasyonları ise;

- ✓ ATM,
- ✓ CHEK2,
- ✓ PALB2 gen mutasyonlarıdır.

Meme kanseriyle ilişkili mutasyonların neredeyse yüzde ellisini BRCA1/2 mutasyonları kaplamaktadır (Domchek vd., 2010; Finch vd., 2014; Kuchenbaecker vd., 2017). Meme kanseri duyarlılık geni 1 (BRCA1), meme kanseri duyarlılık geni 2 (BRCA2), mutant ataksi-telanjiyektazi (ATM) ve p53 genleri kalıtsal meme kanserine neden olan yüksek geçişli tümör süpresör genler olup, genç yaşta görülen ailesel meme kanserlerinin yarısından ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'undan sorumlu olduğu bilinmektedir (Oesterreich ve Fuqua, 1999). Bu genler DNA tamirinden sorumlu olup, mutasyon geçirmeleri neticesinde meme ve over kanserlerine karşı savunmasız hale gelmektedir. Ayrıca, aile ve popülasyon temelli yaklaşımların bir birleşimi, DNA onarımında görevli olan çeşitli genlerin ortalama oranda meme kanseri riski ile bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Meme kanserindeki genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), meme kanserinin hafifçe yüksek veya düşük bir riski ile ilişkili birkaç ortak düşük penetrasyon aleli meydana getirmiştir (Filippini ve Vega, 2013).

BRCA1 (Breast Cancer 1) geni, kromozom 17q21'de (17. kromozom üzerinde q12-21 lokusunda) yerleşmiş olup 1994 yılında (Miki vd., 1994); BRCA2 (Breast Cancer 2) geni ise kromozom 13q12'de yerleşmiş olup 1995 (Wooster vd., 1995) yıllarında meme kanseri üzerindeki yatkınlığıyla ilişkilendirilen genler olarak bulunmuşlardır

(Filippini ve Vega, 2013). BRCA1 ve BRCA2 genleri üzerinde çok fazla sayıda genetik farklılık ve mutasyon tespit edilmiştir. BRCA1 ve BRCA2 genlerinin kodlanmasıyla ortaya çıkan BRCA1 ve BRCA2 proteinleri homolog rekombinasyon kontrolünde görev almaktadır.

BRCA1'in DNA hasarına, erken aşamada hücresel olarak yanıtta rolü olduğu ve hücre proliferasyonu kontrolünde tümör baskılayıcı proteinler ile ortak çalışma içinde olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan bu proteinler DNA tamirinde, hücre siklusunun kontrol edilmesinde ve çok çeşitli hücresel fonksiyonlarda rol oynayan proteinler ile etkileşim halindedirler. Bu sebeple BRCA1 ve BRCA2 bulunmayan dokularda, kromozomal kırılmalar, anoploidi ve sentrozom amplifikasyonu gibi kromozomal anormallikler ortaya çıkmaktadır. Eksikliğin sonucu olarak BRCA1 veya BRCA2 yoksunluğuyla meydana gelen koromozomal instabilite, meme kanserinin temelini oluşturan patojenik yanıttır (Öztürk, 2006).

Bu mutasyonlar sonucunda aileden geçerek, kadınlarda BRCA eksikliğiyle meme kanserinin oluşumu ve gelişimi için kritik düzeyde öneme sahip olduğu bilinmektedir (Welch ve King, 2001). BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonların kalıtım şekli inkomplet olsa da geçiş tipi otozomal dominant şeklindedir. Otozomal dominant kalıtım özellikleri kısaca;

- ✓ Kanser vertikal geçiş gösterir,
- ✓ Mutant gen hem erkek hem de kız çocuklara geçebilir,
- ✓ Kalıtım riski %50 şeklindedir (Haberal, 2004).

BRCA1 ve BRCA2 genlerinde şüana kadar yapılan akademik araştırmalar neticesinde 1000'den fazla birbirinden farklı DNA dizi değişikliğine dayanan mutasyonlara saptanmıştır (Tablo 1.1) (Haberal 2004). BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonu olasılığını yükselten veriler:

- ✓ Genç yaşta meme kanserine yakalanma,
- ✓ Bilateral meme kanseri,
- ✓ Meme ve over kanseri öyküsü olması,
- ✓ Ailede meme kanseri görülme durumu,

- ✓ Ailede over kanseri görülmesi,
- ✓ Bir veya daha fazla erkek aile bireylerinde meme kanseri tanısı konması,
- ✓ Bir veya daha fazla aile bireylerinde birden fazla kanser türü teşhisi,
- ✓ Aşkenazi Yahudi ırkından gelme olarak sıralanabilir.

Bu bulguları taşıyan bireylerin hayatlarının herhangi bir evrelerinde %50-80 oranında meme kanseri geliştirme riski bulunmaktadır (Öztürk, 2006). BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında ise hayatları boyunca kansere yakalanma riskleri Tablo 1.1’de verilmiştir (Aşçı, 2011; URL-1, 2022).

Tablo 1.1 BRCA1/2 mutasyon bulunan bireylerde hayat boyu kanser meydana gelme riski

	Kadın		Erkek	
	<i>Meme Kanseri</i>	<i>Over Kanseri</i>	<i>Meme Kanseri</i>	<i>Prostat Kanseri</i>
<i>BRCA1 mutasyon bulunan</i>	40-87 (%)	16-63 (%)	Bilinmiyor	25 (%)
<i>BRCA2 mutasyon bulunan</i>	28-84 (%)	27 (%)	6-14 (%)	20 (%)
<i>Genel çoğunluk</i>	8-10 (%)	1,5 (%)	<0,1 (%)	10 (%)

80 yaşına gelmiş ve BRCA1 mutasyonu barındıran bir kadın bireyin meme kanseri risk düzeyi %70-80, over kanseri riski düzeyi ise %30-40 civarında olduğu bildirilmiştir (Finch vd., 2006; Levy-Lahad vd., 2007; Moghadasi vd., 2018; Tai vd., 2007). BRCA2 mutasyonu barındıranlarda ise bu düzeyler yarı yarıya düşmektedir (Domchek vd., 2010; Finch vd., 2006; Finch vd., 2014; Kuchenbaecker vd., 2017; Levy-Lahad vd., 2007; Moghadasi vd., 2018; Tai vd. 2007).

BRCA1/ BRCA2 dışında meme kanseri ile ilişkili kalıtsal kanser sendromlarının da olduğu belirtilmiştir. Bunlar, PTEN ile ilişkili Cowden sendromu, STK11 ile Peutz-Jeghers sendromu ve tümör protein 53 (TP53) mutasyonları olan Li-Fraumeni sendromu olarak sayılabilmektedir (Filippini ve Vega, 2013). 1979 yılında tanımlanan TP53, hücre siklusunu düzenleyen transkripsiyon faktörü olup, solid tümörlerde en çok çalışılmış ve en çok mutasyona uğrayan gendir. Normalde p53 proteini tümör baskılayıcı bir etkiye sahipken, mutant p53 hücre proliferasyonuna yol açacak etkiye

sahiptir. P53 geninin her iki alleldeki kaybı veya nokta mutasyonları meme kanserleriyle ilişkilidir. Meme kanserlerinin %20-30'unda da p53 inaktivasyonu belirlenirken, hücrede mutant P53 pozitifliğinin immünohistokimya ile tespit edilmesi %80-90 oranında meme kanserlerini doğrulamaktadır. P53 ekspresyonundaki anormallikler, meme kanseri vakalarında daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (Osborne vd., 2004). 17. kromozomun kısa koluna lokalize olan P53 geni; hücre büyümesi, diferansiasyonu ve programlı hücre ölümünde görev almaktadır. P53 geni DNA hasarı olduğunda hücre siklusunun G1 fazında durmasını ve DNA onarım genlerinin yapımında etkilidir. Diğer yandan Li-Fraumeni sendromunu meydana getirmektedir. Bu sendromda premenopozal meme kanseri ile birlikte çocukluk sarkomu, beyin tümörleri, lösemi ve adrenokortikal karsinom da görülebilmektedir (Haberal, 2004) ve meme kanserlerinin yaklaşık %20-40'ında P53 genleri mutasyona uğramaktadır (Hollstein vd.,1997).

PTEN geni germ hattı mutasyonu 10. kromozomun 10q23 lokusunda yerleşmiştir. Tümör indükleyici etkisini apoptozise neden olarak ve hücre siklusunun G1 fazını durdurarak göstermektedir (Agrawal ve Eng, 2006). Ayrıca Cowden sendromuna yol açar ve bu sendrom mukokutanöz lezyonlar, meme, tiroid ve genitoüriner sistem kanserleri ile ilişkilidir (Haberal, 2004).

ATM geni 11. kromozomun q22-23 bandına yerleşmiştir ve resesif olarak kalıtılmaktadır (Ahmed ve Rahman, 2006). ATM geni c-Abl, DNA-PK ve p53 geni ile etkileşerek DNA onarımında ve hücre siklusu kontrolünde görev almaktadır (Banin vd., 1998). ATM geninde çeşitli mutasyonlar izlenmekte ve iki mutant allel hastalık gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle meme kanseri için kritik risk oluşturmaktadır. Meme kanserleri vakalarının %2-7'sinde bu genin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Ahmed ve Rahman, 2006).

Kadınların hekimlere başvuru şikayetlerinin başında memede ağrı, kitle veya meme ucu akıntısı sorunları gelmektedir. En sık yakınmalar ise ele gelen kitlelerden kaynaklı olmaktadır. Eğer memede ağrı varsa tek taraflımı yoksa her iki memede de ağrı olup olmadığı sorgulanır, ağrının şiddeti ve süresi önemlidir. Ele gelen kitlelerin büyüklüğü oldukça önem taşımaktadır. Kötü huylu tümör boyutları zamanla artarken, iyi huylu

tümör yapılarının boyutları menstruel siklusun foliküler fazında küçülebilir. Daha sonrasında ise her iki memenin fiziksel görünümü ve simetri durumları kontrol edilmektedir. Cilt değişiklikleri varsa kontrol edilir. Meme başında akıntı şikayetinde ise akıntının rengi, gelme sıklığı, miktarı tanı koymada önemlidir. Patolojik meme başı akıntısı demek için tek taraflı, tek duktustan, spontan, kanlı veya seröz olması gerekmektedir. Ayrıca memede yapısında şekil bozuklukları, areola ve meme başında erozyon, kabuklanma ve ülserasyon, deri çekilmesi, boyut ve sayı olarakda artan kitlenin deri yapısını deforme etmesi nedeniyle; derinin kızarması, eritem ve kolay kanayan ülserasyonlar oluşması, iki meme arasında simetrisizlik, memede portakal kabuğu görünümü, üst kolda onarmal derecede şişkinlikler, gözle görülebilen problemlerde belirti ve bulgular arasında yer almaktadır (Doğan, 2020).

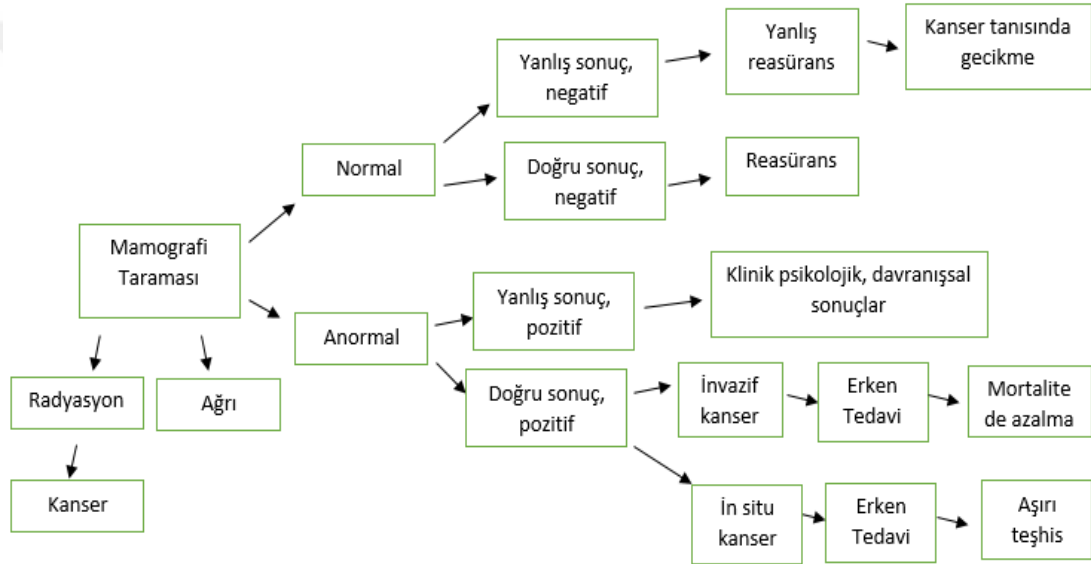
Meme kanserinden ölenlerin düzeylerinin ve meme kanserine bağlı hastalık oranının tarama yöntemleri ve çalışmaları ile düşürülebileceği tespit edilmiştir. Belirlenen yaşlarda ve uygun aralıklarla sürdürülen toplum temelli meme kanseri taramasının meme kanseri ölüm oranlarının %730 oranında azalttığı belirlenmiştir (Armstrong vd., 2007; Elmore vd., 2005; Gøtzsche ve Nielsen, 2009; Kearney ve Murrar, 2009; Kols, 2002; Roder vd., 2008). Meme kanserinin erkenden tespit edilmesiyle yaygın olarak uygulanan tarama yöntemleri şunlardır; kendi kendine meme muayenesi (KKMM), klinik meme muayenesi (KMM) ve mamografidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1968 yılında belirlediği tarama ilkeleri şunlardır; taranacak hastalık toplumda sıkça karşılaşılan önem arz eden bir hastalık olmalı, kullanılacak yöntem spesifik ve duyarlı olmalı, toplum tarafından kabul edilmiş, maddi olarak uygun ve tedaviye olumlu katkı sağlayabilir özellikte olmalıdır (Joy vd., 2005). Ülkemizde meme kanseri, tarama ve tespitiyle erken tanı imkanına sahip ve tedavi yöntemleri mümkün olan bir hastalık olmasıyla, toplum merkezli tarama yöntemlerini yürütmek ve düzenlemek üzere Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) kurulmuştur. Yukarıda belirtilen tarama programlarının yanı sıra, ultrosan ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleride uygulanmaktadır.

Amerikan Kanser Birliğinin meme kanseri için yüksek risk taşıyan, yani BRCA mutasyonlarını ya da diğer yüksek riskli genetik sendromları taşıyan ve Hodgkin hastalığının tedavisi için radyasyon tedavisi alan kadınlara için uygulamalarıdaysa,

30 yaş ve sonrasında yılda bir mamografi taraması ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile inceleme yapılması bulunmaktadır (Smith vd., 2010). Bununla birlikte, kendisinde BRCA gen mutasyonu olmasa bile birinci derece akrabalarında BRCA mutasyonu bulunan, meme kanseri risk tahmin modellerine göre yaşam boyu meme kanseri olma riski %20-25 olan kadınların da mamografi ile birlikte MRG yaptırması önerilmektedir (ACS, 2010).

Mamografi radyografi yöntemlerinden biridir. Memenin glandüler yapılarını, kas ve yağ dokularını incelemek için kullanılan bir tarama sistemidir. Memedeki doğal dokularla yeni oluşan patolojik dokular arasında dansite farkı çok azdır. Bu sebeple mamografi incelemeler dikkatle yapılması gerekmektedir. İyi bir mamografi görüntüsü için yüksek rezolüsyon gerekmektedir yanı sıra, yüksek kontrast olmalı ve meme dokusunun pozisyonu doğru olmalıdır, ayrıca vakanın aldığı radyasyon en alt düzeyde tutulmalıdır (Demirkazık, 2014). Mamografi kullanım amacına göre, meme ile ilgili yakınması olan kadınlarda kullanılan tanısal mamografi ve meme ile ilgili şikayeti olmayan kadınlarda meme kanserinin teşhisi için kullanılan tarama mamografisi olarak ikiye ayrılmaktadır. Önceki yıllarda dokudaki kitle el ile hissedilemeyecek büyüklüğe ulaşmadan mamografi ile tespit uygulanmıştır. Kitlelerin yoklama ile hissedilemeyecek boyutta olduğu bu evrede, kanser erken evrededir ve lenf bezi tutulumu olmamıştır. Mamografinin duyarlılığı ise %85-90 civarındadır ve yanlışma payı %10-15 oranındadır (Rızalar ve Altay, 2010). Mamografide en sık saptanan iyi sınırlı kitle lezyonları kist ve fibroadenomdur. Meme patolojilerinde karşılaşılan mamografi bulguları arasında; kitle, yapısal distorsiyon, asimetrik dansite, kalsifikasyon, deri, meme başı ve trabekülasyonda izlenen değişiklikler, aksiler lenf nodu patolojileri yer almaktadır. Memede kalsiyum mineralinin tortu halinde birikmesi de sıkça gözlenmektedir. Erken evre kanserde tespit edilen küme şeklinde mikrokalsifikasyonlar ise ileri düzey araştırma gerektirmektedir (Gıynaş, 2010). Memede mikrokalsifikasyonun (meme dokusundaki kireçlenme) tespitinde kullanılan tek tespit yöntemi mamografidir. Meme kanserlerinin %30-40'ında mikrokalsifikasyon görülmektedir. El ile muayenede tespit edilemeyen meme kanserlerinin %40-50'sinde sadece mikrokalsifikasyon varlığı tespit edildiği bildirilmektedir. Mamografide mikrokalsifikasyonun segmenter, pleomorfik veya duktal dizilmesi, tek memede asimetrik distorsiyon veya dış konturu düzensiz, boyutu

veya sayısı artan mikrokalsifikasyonlar güçlü malignite bulgularıdır (Heywang vd., 2015). Mamografi taraması esnasında uygulanan radyasyon hastayı etkilemektedir. Her iki meme çekimi için alınan ışın miktarının 0.002 Gray (Gy) olduğu tespit edilmiştir. Radyasyonun yanı sıra mamografi sırasında memeye uygulanan baskı ile oluşan ağrı, daha sonrasında gerek duyulursa hastanın tekrar mamografiye girmesi olumsuz yönlerindendir. Tarama için mamografiye giren her 1.000.000 kadında yıllık olarak fazladan bir kanser meydana gelebileceği ifade edilmiştir (Polatçı, 2015). Tarama mamografisinin avantaj ve dezavantajları Şekil 1.3'te gösterilmiştir (Armstrong vd., 2007).



Şekil 1.3 Tarama mamografisinin avantaj ve dezavantajları

Meme kanseri kaynaklı ölümler mamografi taraması ile geniş bir yaş aralığında engellenmektedir. Mamografi kaynaklı radyasyon nedeniyle oluşan meme kanserinde ölüm riski, yaş ve tarama süresine bağımlı olarak yüz binde 1 ile 10 arasında tahmin edilmektedir. Bu oran meme kanseri ölüm tahminlerinden en az 100 kat daha düşüktür (Lauby-Secretan vd., 2015).

Kendi kendine meme muayenesi (KKMM), kadınlarda meme kanseri farkındalığının oluşması ve de klinik muayenenin bir parçası olarak kabul gören bir yöntemdir. Yirmi yaş ve sonrasında itibaren tüm kadınların her ay bir defa (her regl döneminin 5-7-8. günlerinde) kendi kendilerine muayene yapmaları önerilir. Yirmi yaş ve sonrasında kadınların her ay düzenli olarak kendi kendine meme muayenesi yapmalarının, meme

kanserine karşı farkındalık oluşturduğu bildirilmiştir (ACS, 2015). Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın 2013 yılında yaptığı çalışmada, 18 yaş ve üzerindeki kadınların %34,1’i KKMM yaparken %65,12’i yapmadığı, %10,1’inin düzenli yaptığı ve %19,4’ünün ara sıra yaptığı saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada kadınların %10,1’i her ay düzenli olarak KKMM yaptığı belirtilmiştir (Gürsoy vd., 2011). Diğer bir muayene olarak, duşta ve emzirdikten sonra da muayene yapılmaktadır. Meme kanserinde ilk bulguların, genellikle fizik muayenesiyle ele gelen bir yumrunun/yapının tespitiyle olduğu düşünüldüğünde, kadınların memelerindeki tümörü erken dönemde tespit etmelerinin, KKMM’nin erken teşhiste oldukça önemli hale getirmiştir (Koca, 2010).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği, manyetik alan ve radyo dalgalarının kullanılmasıyla, hücre yapılarının dokularının görüntülenip elde edilmesi yöntemidir. MRG ile vaka, radyasyona uğramadığından dolayı güvenli bir yöntemdir ancak MR görüntüleme maliyetinin yüksek olması ve de görüntüleme süresinin uzun olması nedeniyle meme kanserinde uygulama alanı çok fazla değildir. Ancak MRG’nin diğer görüntüleme yöntemlerine olan en büyük üstünlüğü; yüksek vaskülaritesi olan lezyonları yüksek duyarlılıkla göstermesidir, bu durumda intravenöz kontrast madde kullanılması sayesinde oluşmaktadır (Rudat, 2015). Manyetik görüntüleme ve ultrason ile tam karar elde edilemeyen hastalarda problemi gidermek adına meme radyoloğu tarafından önerilerek görüntülenmenin ardından sonuçları incelenmelidir ve meme MRG endikasyonlarının dışında çekilmemelidir. Bu endikasyonlar; tümörün pre-operatif olarak değerlendirilmesinde, mamografi için, ultrasonografi (USG) ve klinik muayenenin yeterli görülmediği zamanlarda, gizli meme kitlelerinin bulunması için (MG ve USG ile bulunamamış olgularda), meme koruyucu cerrahi (MKC) ardından izlemde skar-nüks ayırımında, lokal ileri evrede MKC uygulanması planlanan olguların izleminde (MG ve USG ile çözümlenememiş dokularda), meme protezinde rüptür şüphesi olan olgularda (kontrastsız MRG), meme protezi olup ele gelen kitle semptomu olan olgularda manyetik görüntüleme ve ultrasona ek olarak, kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavileri ardından tedaviye yanıtın incelenmesinde, cerrahi sınır yakınlığı veya pozitifliği olan vakalarda rezidüel hastalığın değerlendirmesi olarak sıralanabilir.

Bütün bunlarla beraber MRG'nin duyar kapasitesi yüksek olmasına rağmen özgüllüğü yüksek değildir ancak son yapılan araştırmalarda özellikle *in situ* meme kanserinde duyar kapasitesinin fazla olması sebebiyle yüksek riskli grupta taramada uygulanması önerilir (MKTR, 2011).

Ultrasonografi (USG), kullanımı 1980'li yıllardan bugüne dayanmış meme olgusunun incelenmesinde sıkça uygulanan metottur (Demirkazık, 2014). Klinik muayene verilerinin ve mamografi çekim görüntülerinin incelenmesinde, el ile tespit edilen veya edilemeyen kitlelerin belirlenmesinde USG kullanımı oldukça önemlidir. 30 yaşının altındakilerde meme dokusunda el ile tespit edildiğinde kitle bulunan ya da emziren bayanlarda, erkeklerde meme yapısının değerlendirilmesinde kullanılan ilk tespit ve görüntüleme yöntemi USG olmuştur. USG'nin avantajları şu şekildedir; hastanın radyasyon ile etkileşime maruz kalmaması, girişimsel işlemlerde kolaylık oluşturması, ağrısız ve pratik olmasıdır. Dezavantajları ise; mikrokalsifikasyonları ve 5 mm'den küçük kitleleri göstermekte çok başarılı olmaması ve ölçen uzmanın tecrübesiyle paralel olarak başarı oranının değişmesidir. Mamografiyle beraber tarama için USG yöntemi uygulanabilmektedir. 1000 meme kanserli vakada mamografiye ile beraber USG taraması, sadece mamografi yöntemiyle tespit edilen kansere ilave olarak binde 1,1-1,7 oranında kanser tanısı koyulmuştur, ancak ultrasonografinin doğru olmayan pozitif sonuçları artırdığı da bilinmektedir (Shah vd., 2005). Öncü tarama metodu olarak tek olarak manyetik rezonans görüntüleme yerine tercih edilmemelidir. Fakat meme dokusu yoğun olan memelerde mamografi taramaya ek olarak kullanılabilir. Tanısal ve/veya girişimsel amaçlı olarak; Ele gelen lezyonların, meme hakkında şikayetlerin ve klinik tespitlerin incelenmesi, mamografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya diğer yöntemler ile tespit edilen şüpheli dokuların incelenmesi, meme kanserinin ilerleyişi bakımından fazla risk bulundurmeyen 30 yaşından küçük kadınların değerlendirilmesi, hamilelik dönemindeki ya da emziren kadınlarda saptanan şüpheli lezyonların incelenmesi, meme implantı olan hastaların sorunlarının değerlendirilmesi, meme biyopsisi ya da diğer girişimsel işlemlere rehberlik, erkek meme yapısının incelenmesi, aksilladaki patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesi ve şüpheli görülen bulgular için biyopsi rehberliği gibi birden fazla durumlarda USG yapılmalıdır (Emlik, 2020).

Klinik meme muayenesi (KMM), sağlık çalışanlarının yaptığı fiziksel bir muayene yöntemidir. ACS 2014 raporuna bakıldığında, 20 ila 40 yaş arasındaki hanımların 2 yılda 1 yaptırması, 40 yaşında ve 40 yaşını geçen kadınlarda her yıl KMM yaptırması istenmektedir. Türkiye sınırlarında ise yukarıda açıklanan öneriyle aynı olarak, ulusal meme kanseri programları standartlarına göre 20 ile 40 yaş arasındaki kadınların iki yılda 1 kez, 40 yaş ve yaşını geçen kadınların ise her yıl KMM yaptırmaları önerilir (ACS, 2015; SB, 2017). Latin Amerika’da birçok ülke klinik meme muayenesi ve KKMM ile mamografiyi birlikte öneren ulusal kılavuzlara sahiptir (Lauby-Secretan vd., 2015). Yanlış pozitif klinik meme muayenesi oranı (%2,2-%5,7), mamografi (%6,5-%8) ile karşılaştırıldığında iyi bir orandadır ancak yanlış pozitif bir klinik meme muayenesinin etkisi yanlış pozitif mamografi taramasından daha az zararlıdır. Palpe edilen kitleleri hıylu olduğuunda, hem hasta hem de klinisyene klinik izlem ve gelecekteki çalışmalar için iyi bir yol göstermektedir. Klinik meme muayenesi ile saptanan kitlelerden en az %95’i 2 cm’den büyük invaziv kanserler olup lenf nodu pozitifliği şansı %30’dan fazladır ve bu nedenle erken teşhis ve tedaviyi garanti eder (Anderson vd., 2016).

Meme kanseri evrelemesinde sık kullanılan yöntemlerden biri de Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)’nin belirlediği TNM (Tmor-lenf nodu-metastaz) sistemidir. AJCC 7. edisyona göre evreleme Tablo 1.2’de verilmiştir (Lee vd., 2014).

Primer Tümör: T olarak simgelenir

Birincil zararlı, habis tümör boyutunu gösterir. Fiziksel muayenede veya MR, US ya da MG gibi radyolojik ölçümlerde saptanan tümör büyüklüğüne göre belirlenmektedir.

Tx; Değerlendirilemeyen primer tümör, T0; Primer tümöre ait bulgu yok, Tis; İn situ karsinom, Tis (DKİS); Duktal karsinoma in situ, Tis (LKİS); Lobüler karsinoma in situ, TİS (Paget); Meme başında Paget hastalığı (primer başka tümör yok), T1; En büyük çapı ≤ 20 mm tümör, T1mic; En büyük çapı ≤ 1 mm (mikroinvaziv tümör), T1a; Tümör apı > 1 mm ancak ≤ 5 mm, T1b; Tümör apı > 5 mm ancak ≤ 10 mm, T1c; Tümör apı > 10 mm ancak ≤ 20 mm, T2; Tümör apı > 20 mm ancak ≤ 50 mm, T3; Tümör apı > 50 mm, T4; Boyutu ne olursa olsun, göğüs duvarı veya cilde direkt

yayılan tümör, T4a; Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım, T4b; Ödem, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri, portakal kabuğu görünümü, T4c; T4a + T4b, T4d; Enflamatuvar karsinom.

Tablo 1.2 Meme kanseri T-N-M evrelemesi

-Evre-	-T-	-N-	-M-
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi †	M0
	T1*	N1mi †	
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
VI	T1-4	N0-3	M1

T1*: mikroinvazyon içeren T1, N1 †: nodal mikrometastaz

Bölgesel lenf nodları: N olarak simgelenir

Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığını gösterir.

Klinik sınıflandırmanın adlandırılması

Nx; Değerlendirilemeyen nodal tutulum, N0; Bölgesel lenf nodu metastazı yok, N1; Hareketli ipsilateral bölgesel lenf nodu metastazı, N2; Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz, N2a; Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı, N2b; Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial nodal metastaz, N3; İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı, N3a; İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı, N3b; Klinik + radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mammarial lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı, N3c; Supraklaviküler lenf nodu metastaz.

Uzak metastaz: M olarak simgelenir

Uzak metastaz olduğunu ortaya koymaktadır.

Mx; Değerlendirilemeyen uzak metastaz, M0; Uzak metastaz yok, M1; Uzak metastaz var.

Meme kanseri oldukça değişkenli klinik davranışlı bir hastalıktır. Morfolojik düzeyde incelendiğinde patoloğlar açısından bu değişkenlik fark edilmektedir. Dokuların mikroskopik halleri ve klinik izlemleri özel olarak histolojik meme kanseri tiplerine ayrılmaktadır. Kanser tiplerindeki değişkenlikler, farklı onkogen veya pro-onkogen aktivasyonunun değişik kombinasyonlarını veya tümör supresör genlerdeki işlev kaybını meydana getirir. Kanser vakalarında prognoz ve tedaviyi oluştururken hücrelerin histopatolojisi çok önem arz etmektedir (Topsakal, 2019).

Meme kanserlerinin %95'ten fazlası epitel hücrelerden temelli in situ karsinom ve invaziv karsinom olarak isimlendirilmekte ve iki grupta incelenmektedir:

- 1) *İn situ* Karsinomlar: Malign dokular bazal membranın ilerisindeki stromal dokuyu invaze etmemişlerdir, duktus ve asinuslar içinde sınırlanmışlardır. *in situ*

karsinomlar, duktal karsinoma *in situ* (DKİS) ve lobuler karsinoma *in situ* (LKİS) olarak iki grupta incelenmektedir.

- 2) İnvaziv Karsinomlar: Malign hücreler *in situ* karsinomlara karşın bazal membranı atlayıp çevre stromal dokuyu invaze etmektedirler. Bu sayede kan dolaşımına ve lenfatik sisteme karışıp uzak metastaz oluşturma potansiyeli ve kapasitesine sahiptirler (Salman vd., 2005). İnvaziv karsinomlar, invaziv duktal karsinom (İDK) ve invaziv lobüler karsinom (İLK) olarak iki grupta incelenmektedir.

Meme kanserinde erken tanı tedavi için oldukça önemli olup, tarama yöntemleri erken tanı için hayati ehemmiyete sahiptir. Tanı sonrasında tedavi seçenekleri; cerrahi tedavi, sistemik tedavi ve radyoterapi olmak üzere 3'e ayrılmaktadır.

Cerrahi tedavi: Hastalığın klinik evresinde, meme MRG bulguları, kanser lezyonunun konumlandığı alan, hastanın yaşam öyküsü, meme boyutu, uygun cerrahi tedavi, kemoterapi tedavisi ve ışın tedavisi olanaklarıyla beraber vakanın istek ve fikirleri cerrahi yönelimi oluştururken dikkate alınmaktadır (Kocaşlı, 2016; Özmen, 2012). Meme kanserinin cerrahi tedavisinde meme koruyucu cerrahi (MKC) veya mastektomi yapılmaktadır. MKC parsiyel mastektomi veya lumpektomi olarak da bilinir. MKC'nin lokalize veya bölgesel kanserler için uygun bir şekilde kullanıldığında ve radyoterapi ile takip edildiğinde, uzun süreli sağkalımı mastektomi ile aynıdır. Meme koruyucu cerrahiye uygun olmayan hastalara mastektomi uygulanır (DeSantis vd., 2014). Kullanılan bir diğer cerrahi metod ise mastektomidir. Bu yöntemle pektoral kaslar korunurken, meme başı ile birlikte tüm meme dokusu alınmaktadır. Bu cerrahi çalışmada istenilen şey meme yapısını tamamen çıkarmak ve geride doku bırakmamaktır. Genellikle kanser hücresinin meme başıareola kompleksini kapsaması, kanser dokusunun 7 cm'den yüksek olması, memenin birden fazla alanında tümörün belirtilerinin görülmesi ve ardından radyoterapinin yapılamadığı zamanlarda bu yöntem uygulanmaktadır (Craft, 2019; Özmen, 2012). Daha iyi kozmetik görünüm sağlamak için mastektomi uygulanan kadınlara salin ya da silikon implant, doku flebi ya da bunların kombinasyonu ile meme rekonstrüksiyonu da yapılabilmektedir (DeSantis vd., 2014).

Sistemik tedavi: Meme kanserinde tedavilerinden olan sistemik tedavi, kemoterapi, endokrin/hormonal tedavi ve biyolojik tedaviler olmak üzere üç sınıfta sıralanabilir. Sistemik tedavide istenilen hedef, tümörün lokal yani bölgesel ve sistemik olarak ilerlemesinin önüne geçmektir. Sistemik tedavi planı oluşturulurken kişiye ve kitleye ait özelliklere dikkat edilerek hastaya özgün tedavinin uygulanması hedeflenmektedir (Topsakal, 2019). İlk olarak kemoterapi ele alınacak olursa, intravenöz ya da oral yolla uygulanan ilaç tedavisidir. Mikrometastazları ortadan kaldırarak tümörün ilerlemesinin önüne geçmeyi hedefler. Kemoterapi alan hastalarda meme kanseri vakalarında nüksetme oranının ve mortalitesinin %20-38 oranında azaldığı bilinmektedir (Burton ve Bell, 2013). Hormonal tedavi incelendiğinde ise hormon araçlarının uygulandığı bir metoddur. Bu tedavi seçeneğinde sıkça uygulanan ilaç, antiöstrojen etkili tamoksifendir. Östrojen reseptör blokleri olan tamoksifen, tümör hücresi üzerindeki geliştirici etkisi olan östrojenin etkilerini inhibe ederek ve yanı sıra sitostatik olarak etki gösterirler. İncelenen kaynaklarda tamoksifen ilacının kullanılmasıyla meme kanserinin senelik olarak yenilenme riskinin %26, ölüm riskinin ise %14 oranında düştüğü öne sürüldüğü görülmüştür. Yumurtalık fonksiyonlarının cerrahi olarak tamamen alınması ya da ilaç tedavisiyle yumurtalık faaliyetlerinin önlenmesi de hormonal tedaviler kısmına girebilmektedir (ACS, 2018). Ayrıca aromataz inhibitörleri (AI)'nden anastrozol, letrozol, exemestan ajanları, post-menopozal hastalarda kullanılan endokrin tedavi ajanlarıdır. Pre-menopozal vakalarda over (yumurtalık) faaliyetleri inhibe edilmeden kullanılmamaktadır (Dogan ve Bal, 2022). Ümmunoterapi tedavisi ise kişinin kanser dokularına karşı immün sisteminin güçlü olmasını sağlayan bir tedavi alanıdır. Bu metotta trastuzumab, pertuzumab ve lapatinib gibi ajanlardır kullanılmaktadır (Yalçın ve Sarı, 2015).

Radyoterapi: Tedavi seçeneklerinden biri olan radyoterapi (RT), ameliyat öncesinde tümör büyüklüğünü daha küçük hale getirmek için, ameliyat sonrasında içerde kalmış olabilen veya sonradan tekrar nüksedebilecek kanser lezyonlarını ortadan kaldırmak adına uygulanan bir yöntemdir (ACS, 2018). Cerrahi işlem sonrasında radyoterapinin lenf nodunda metastazik etki gösteren vakalarda veya beş santimden büyük boyutta olan tümörlü hastaların sağ kalımını arttırdığı, bölgesel nüksetmeyi az seviyelere indirdiği bildirilmiştir (Boyages, 2017; Everett vd., 2018). RT, hastalığın ilerleyen evresine bakılarak, eksternal ya da brakiterapi yöntemleriyle uygulanabilmektedir

(Topsakal, 2019). Radyoterapiye sonucunda veya kaynaklı olarak yan etkiler akut ve kronik olarak iki etkiye sınıflandırılabilir. Akut yan etkiler; RT esnasında ya da sonrasında devam eden ilk 3 ayda ortaya çıkan yan etkiler olmakla beraber, dermatit ve özofajit olarak görülmektedir. Geç yan etkilerinde ise en önemlileri, spinal kord, kalp ve akciğer toksisitesi sayılabilir. Bu sıralanan toksisiteler, lenfatik ışınlama yapılan kişilerde daha sıkça görülmektedir. Sonuç olarak radyoterapi planlaması esnasında çevre doku ve hücrelerin aldığı doz seviyesi önemli derecede olmakla beraber, yan etkileri bakımından kritik doz seviyelerinin geçilmemesi gerekmektedir (Yıldız ve Tezcan, 2020).

Verilen bilgiler ışığında, meme kanseri akciğer kanserinin ardından ikinci sırada gelen öldürücü riski yüksek bir metastazik kanser türüdür. Malign ve benign olarak iki şekilde ortaya çıkan tümörün, kanser yapıcı etkenlerine bakıldığında birçok nedeni olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Meme kanseri erkeklere oranla kadınlarda oransal olarak çok daha fazladır. Bunun sebebi hormonal ve yapısal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Her ne kadar genetik olarak risk faktörlerini taşımayan kadın bireyler olsa da meme kanserine %100 olarak yakalanmaz bir kesinlik mevcut değildir. Yaş gurubu ve risk düzeyine göre belirlenen aralıklarda taramaların yapılması, erken teşhis ve tedavi de hasta için ölüm riskini azaltan kurtarıcı bir yöntemdir ve ihmal edilmemelidir.

Bu güne kadar yapılan çalışma sonuçlarında genetik mutasyon veya kalıtım faktöründe rol oynayan genlerin bulunması, meme kanserinde fiziksel ve çevresel faktörlerin yanında oldukça etkili olan genetik faktörlerin varlığını da ortaya koymaktadır. Bütün bu veriler doğrultusunda aynı aileden gelen kadın bireylerle yapılan bu tez çalışmasının amacı; yapılan kimyasal testlerden, PCR testlerinden ve Sanger dizilemesinden elde edilen veriler ışığında, bireyin kendi yaşam öyküsünün yanında ailesel yaşam öyküsünden yani kan bağı bulunan birinci derece akrabalarından gelen genetik aktarım sonucu meme kanseri hastası olup olmadığını saptamaktır.

2. MATERYAL VE METOT

2.1 Materyal

2.1.1 Çalışmanın Tipi ve Araştırmada Yer Alan Hastalar

Meme kanseriyle ilgili yapılan bu araştırma özgün ve klinik bir çalışmadır. Belirli özelliklere göre seçilen farklı yaşlarda 8 kadın hastaya Al-Awael merkez laboratuvarında testler uygulanmıştır. Çalışma, birbirleri ile kan bağı olan kadın hastalar arasında meme kanseriyle genetik açıdan ilişkilerinin olup olmadığını incelemek ve bir yaklaşım tanımlamak amacıyla yürütülen bir araştırmadır.

Çalışmada genetik faktörler değerlendirildiği için iki aileden toplam 8 kadından oluşan hastaların yaş, boy, kilo, kan değerleri ve genetik özellikleri incelenmiş olup, hastaların fiziksel özellikleri Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1 Hastaların fiziksel özellikleri

No	Hastaların İsimleri	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)
F1a	Zekiya Abed	65	165	74
F1b	Somiya Abood	50	174	85
F1c	Mayson Abood	43	171	76
F1e	Enas Abood	27	176	70
F2a	Nagam Hatem	43	155	65
F2b	Safana Nafeya	18	153	53
F2c	Sama Nafeya	14	150	48
F2e	Shaden Nafeya	10	143	33

2.1.2 Kimyasal Analizler

C-reaktif proteini (CRP), laktat dehidrojenaz enzimi (LDH), estradiol (E2) hormonu, progesteron hormonu, karsinoembriyonik antijen (CEA), karsinom antijen 15-3

(CA15-3), hematoloji (Complete Blood Count-CBC) ve eritrosit sedimentasyon oran (ESR) analizleri yapılmıştır.

CRP ve LDH analizi COBAS C111 cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 COBAS C111 cihazı

E2, progesteron hormonu, CEA ve CA15-3 testleri COBAS E411 cihazı ile yapılmıştır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 COBAS E411 cihazı

CBC analizi Mindray BC 30s cihazı (Şekil 2.3) ile ESR testi ise konvansiyonel metotla yapılmıştır.



Şekil 2.3 Mindray BC 30s cihazı

2.1.3 Kullanılan Kit, Primer ve Aletler

Çalışmada kullanılan kitler tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2 Kullanılan kitler

Kitler	Şirket/ Merkez
ReliaPrep™ Kan gDNA Miniprep Sistemi, Agaroz, EthidiumBromür Solüsyonu (10mg/ml), GoTag Green Master Mix, Nükleazsız Su, TAE 40X, Quantiflor dsDNA Sistemi.	Promega, Amerika Birleşik Devletleri
Primerler	Macrogen, Kore

Çalışmada kullanılan primerlere ait detaylar Tablo 2.3’de verilmiştir.

Tablo 2.3 Primerlerin özellikleri

Primer İsimleri	Sekans 5’-3’	Tavlama Sıcaklığı (°C)	Ürün boyutu (bp)
BRCA1_ex10a-F	TGTAAAACGACGGCCAGTCTCCAAGG		
	TGTATGAAGTATG		
BRCA1_ex10a-R	CAGGAAACAGCTATGACGGGACGCTC		935
	TTGTATTATCTG		
BRCA1_ex10b-F	TGTAAAACGACGGCCAGTGTCGGGAA	60	
	ACAAGCATAGAA		
BRCA1_ex10b-R	CAGGAAACAGCTATGACCCATCATCT		987
	AACAGGTCCATCAG		

Primer ve kitlerle çalışma esnasında kullanılan alet-ekipman listesi Tablo 2.4’te verilmiştir.

Tablo 2.4 Kullanılan alet-ekipman

Materyal	Şirket/ Merkezi
1,5mL, 0,5mL ve 0,2mL tüp	JET BIOFIL, Singapur
Santrifüj	Fisher Scientific, USA
Jel görüntüleme sistemi	Major Science, Tayvan
Mikro döndürmeli santrifüj	My Fugene, Çin
Mikropipet	Human, Almanya
Mikrodalga fırın	GOSONIC, Çin
OWL elektroforez sistemi	Thermo, USA
Kuantum florometre	Promega, USA
Buzdolabı	TEKA, İspanya
Termal düzenleyici	Thermo Fisher Scientific, USA
Vortex cihazı	Quality Lab System, İngiltere
Benmari	Çin

2.2 Metot

Yapılan çalışma için hastalardan kan örneği alınmıştır. Örneklemeye yapılan kanlar meme kanseri enfekte ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Her gruptaki hastalardan 5 mL alınmış, bunun eliza ve biyokimyasal çalışması için 2 mL'si EDTA tüpü içine alınmıştır. Kalan 3 mL serum ayrılmıştır. Serumdan ESR, CRP, CBC, LDH, CEA, CA.15.3 ve progesteron hormonları gibi biyokimyasal analizler yapılmıştır. Moleküler çalışma da 2 mL EDTA tüp kullanılmıştır ve şu adımlar izlenmiştir;

- ✓ DNA ekstraksiyonu,
- ✓ DNA kantitasyonu,
- ✓ Elektroforez.

Numuneler için PCR genotipleme (gerçek zamanlı PCR) yapılmıştır. Numuneler için DNA dizilemesi işlemi gerçekleştirilmiştir.

2.2.1 DNA Ekstraksiyonu

Genomik DNA, ReliaPrep™ Blood gDNA Miniprep System, Promega protokolüne göre aşağıdaki adımlar izlenerek kan örneğinden izole edilmiştir.

1. Kan örneği oda sıcaklığında 15 dakika iyice karıştırılmıştır,
2. Her 1,5 mL'lik mikro santrifüj tüpü için 20 µL proteinaz K (PK) solüsyonu dağıtılmış, ardından 200 µL kan eklenip karıştırılmıştır,
3. Hücre lizisi için 200 µL hücre lizis tamponu (CLD) tüpe eklenmiş ve 10 saniye vorteksle karıştırılmıştır,
4. Tüm karışımlar 56 °C su banyosunda 30 dakika inkübe edilmiştir,
5. Kan örneği inkübe edilirken, boş bir toplama tüpüne bir ReliaPrep™ bağlama kolonu yerleştirilmiştir,
6. İnkübasyon sonrası tüp su banyosundan çıkarılarak üzerine 250 µL binding buffer (BBA) ilave edilerek 10 saniye vortekste karıştırılmıştır,
7. Tüm tüp içeriği ReliaPrep™ bağlama kolonuna aktarılmış 12000 rpm'de 3 dakika santrifüjlenmiştir,
8. Akış içeren toplama tüpü çıkarılıp atılmıştır,
9. Bağlama kolonu yeni bir toplama tüpüne yerleştirilmiştir,

10. Kolon yıkama için kolona 500 µL kolon yıkama solüsyonu (CWD) ilave edilerek maksimum hızda 3 dakika santrifüj edilmiş, akış atılarak bu adım üç kez tekrarlanmıştır,
11. Yıkama adımından sonra kolon temiz bir 1,5 mL'lik mikro santrifüj tüpüne yerleştirilmiş ve kolona 100 µL nükleazsız su eklenmiştir,
12. 5 dakika sonra, kolonlu 1,5 mL'lik tüp 5000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenmiştir,
13. Santrifüjden sonra, ReliaPrep™ bağlayıcı kolon atılmış ve elüat muhafaza edilmiştir.

2.2.2 DNA Kantitasyonu

Aşağı akış uygulamaları için numunelerin kalitesini tespit etmek amacıyla ekstrakte edilen DNA konsantrasyonunu tespit etmek için florometre kullanılmıştır. 1 µL DNA için 200 µL seyreltilmiş quantifluor dye karıştırılmış, oda sıcaklığında 5 dakikalık inkübasyonun ardından DNA konsantrasyon değerleri tespit edilmiştir.

2.2.3 Primerlerin Hazırlanması ve Optimizasyonu

Çalışmada kullanılan primerlerin karışımları Tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.5 Primer karışımları

Primer İsimleri	Nükleaz içermeyen su hacmi (µL)	Konsantrasyon (pmol/µL)
BRCA1_ex10a-F	300	100
BRCA1_ex10a-R	300	100
BRCA1_ex10b-F	300	100
BRCA1_ex10b-R	300	100

Liyofilize primerler, bir stok çözelti olarak 100 pmol/µL'lik bir nihai konsantrasyon verecek şekilde nükleaz içermeyen bir suda çözündürülmüştür. Primerlerin 10pmol/µL'lik bir çalışma primer solüsyonu elde etmek için 90µL nükleaz içermeyen suya 10µL primer stok solüsyonu eklenerek hazırlanmıştır.

Primerin optimum tavlama sıcaklığını incelemek için, DNA şablonu 55, 58, 60, 63 ve 65°C'lik tavlama sıcaklıklarında aynı primer çifti ile çoğaltılmıştır.

PCR amplifikasyonları, 10µL GoTaq Green Master Mix (2X) içeren 20µL hacimlerle gerçekleştirilmiştir. Her primer için 1 uL (10 pmol); 6 uL nükleaz içermeyen su ve 2 uL kalıp DNA. PCR döngüsü, verilen sıcaklık programı ile PCR Express (Thermal Cycler, Veriti, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. 94 °C'de 4 dakika denatüre edilip, ardından 94 °C'de 30 saniye 30 döngü denatürasyon; 55, 58, 60, 63 ve 65 °C'de 30 saniye tavlama ve 30 saniye boyunca 72 °C'de uzatmanın ardından 72 °C'de 7 dakikalık bir son uzatma inkübasyonu uygulanmıştır. Ardından reaksiyonları durdurmak için 4 °C'de 10 dakikalık bir inkübasyona tabi tutulmuştur.

2.2.4 PCR Bileşenlerinin Hesaplanması ve PCR Adımları

PCR işlemi için çalıştırma ayarları Tablo 2.6'da ve bileşenlerin hesaplanma ayarlamaları tablo 2.7'de verilmiştir.

Tablo 2.6 PCR çalışma ayarları

Reaksiyon Numarası	8	rxn	Primerlerin tavlama sıcaklığı	60
Reaksiyon Çalışma Hacmi	25	µL	PCR döngü sayısı	30

Tablo 2.7 PCR bileşenlerinin hesaplanması

Ana Bileşim Karışımları	Stoklama	Birim	Son	Birim	Hacim
					1 Örnek
Master karışım	2	X	1	X	12,5
Forward primer	10	µM	0,5	µM	1
Reverse primer	10	µM	0,5	µM	1
Nükleaz içermeyen su					8,5
DNA		ng/µL		ng/µL	2
Toplam Hacim					25
Kısım başına rxn	Tüp başına 23µL master karışım ve 2µL template eklendi				

PCR program adımları Tablo 2.8’de verilmiştir.

Tablo 2.8 PCR programlama adımları

Adımlar	°C	m:s	Döngü
İlk Denatürasyon	95	05:00	1
Denatürasyon	95	00:30	30
Tavlama	60	00:30	
Eklenti	72	00:30	
Son Uzatma	72	07:00	1
Tutunma	10	10:00	

2.2.5 Elektroforez

PCR amplifikasyonundan sonra, amplifikasyonun varlığını doğrulamak için agaroz jel elektroforezi uygulanmıştır. Agaroz jel; 100 mL 1X TAE balona dökülüp, tampona 1,5 gr (%1,5 için) agaroz eklenmiştir. Çözelti, tüm jel parçacıkları çözülene kadar (mikrodalga kullanarak) kaynama noktasına kadar ısıtılmıştır. Agaroz 1 µL etidiyum bromit (10 mg/mL) eklenmiş, agarozun karışması ve baloncuk oluşmaması için karıştırılmıştır. Çözelti 50-60 °C’de soğumaya bırakılmıştır. Her iki kenarı da selofan bantlarla kapatıldıktan sonra agaroz solüsyonu jel tepsisine dökülmüş ve agaroz oda sıcaklığında 30 dakika katılaşmaya bırakılmıştır. Jel dikkatli bir şekilde çıkarılarak elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Tank, jel yüzeyinin 3-5 mm üzerine ulaşana kadar 1X TAE-elektroforez tamponu ile doldurulmuştur.

PCR için 5 µL numune doğrudan kuyucuğa doldurulmuş, elektrik gücü 60 dakika boyunca 100 volt/50 mAmp olarak açılmıştır. DNA hareketine bağlı olarak oluşan etidiyum bromit lekeli bantlar, jel görüntüleme sistemi kullanılarak görüntülenmiştir.

2.2.6 Standart Dizileme

PCR ürünleri, MacroGen Corporation–Kore tarafından ABI3730XL, otomatikleştirilmiş DNA dizileyici kullanılarak Sanger dizilemesi için gönderilmiş ve sonuçlar bilgisayar yazılımı ile analiz edilmiştir.

3. ANALİZ SONUÇLARI

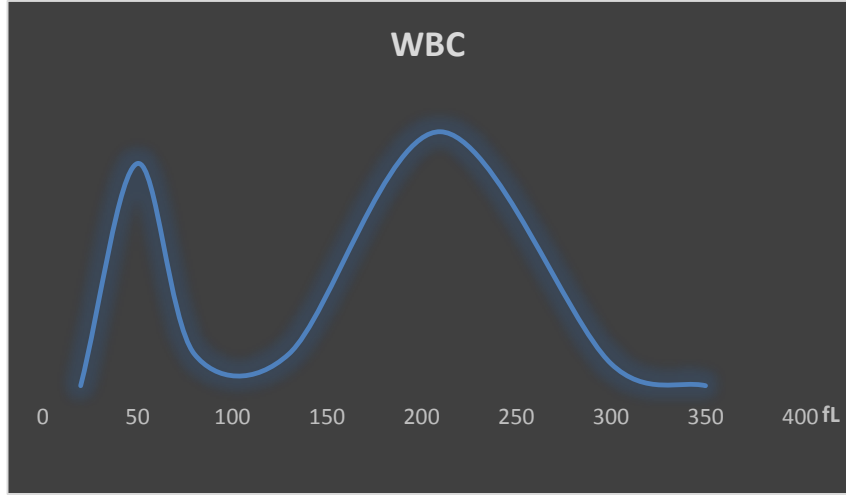
3.1 Hematolojik ve Biyokimyasal Sonuçlar

Al-Awael merkez laboratuvarında yapılan çalışmadan elde edilen hematolojik ve biyokimyasal analiz sonuçları hastalara göre değerlendirilerek hasta bilgileri ile beraber verilmiştir.

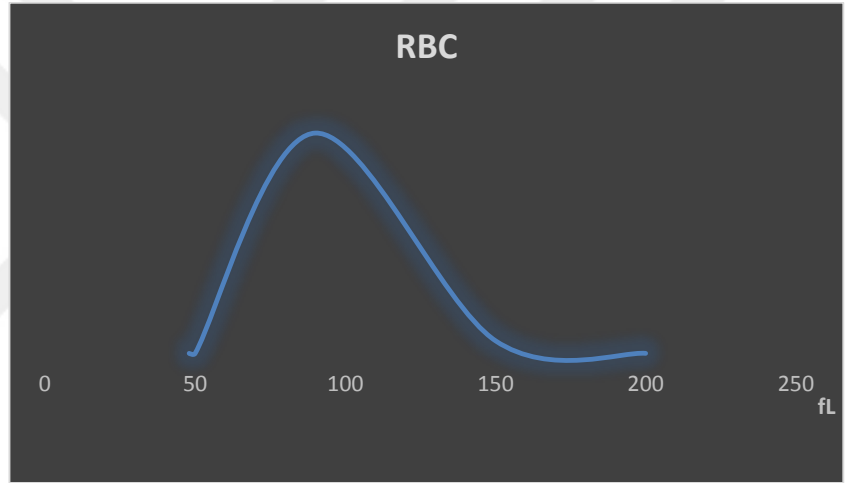
65 yaşındaki Zekiya Abed araştırmaya dahil olan 1. aile grubunun annesidir. Tetkikleri 02/12/2021 tarihinde saat 17:17’de yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.1’de verilmiştir. WBC (Şekil 3.1), RBC (Şekil 3.2) ve PLT (Şekil 3.3) değerlerine ait Şekiller verilmiştir.

Tablo 3.1 Zekiya Abed laboratuvar sonuçları

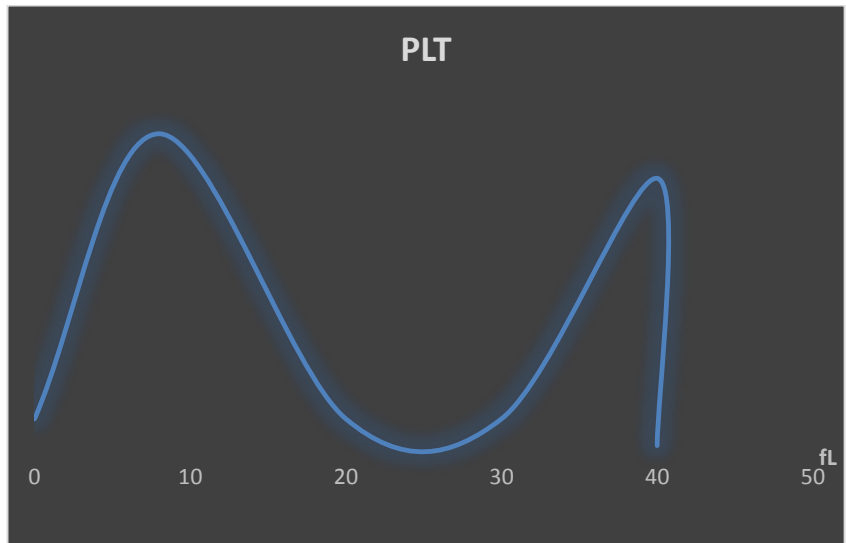
No	Testler	Sonuçlar	Birim
1	WBC	8,9	10 ⁹ /L
2	Lymph#	1,9	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,3	10 ⁹ /L
4	Gran#	6,7	10 ⁹ /L
5	Lymph%	20,9	%
6	Mid%	3,9	%
7	Gran% H	75,2	%
8	RBC	4,78	10 ¹² /L
9	HGB	11,2	g/dL
10	HCT	37,5	%
11	MCV L	78,4	fL
12	MCH L	23,5	pg
13	MCHC L	29,9	g/dL
14	RDW-CV	15,7	%
15	RDW-SD	43,1	fL
16	PLT	280	10 ⁹ /L
17	MPV	9,4	fL
18	PDW	16,6	
19	PCT	2,63	mL/L
20	P-LCC	72	10 ⁹ /L
21	P-LCR	25,9	%



Şekil 3.1 Zekiya Abed-WBC eğrisi



Şekil 3.2 Zekiya Abed-RBC eğrisi



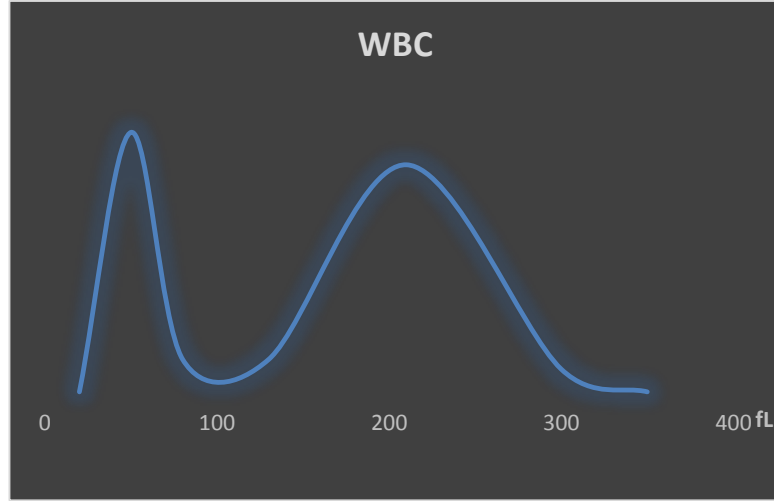
Şekil 3.3 Zekiya Abed-PLT eğrisi

50 yaşındaki Somiya Abood araştırmaya dahil olan 1. aile grubunun kızıdır. Tetkikleri 02/12/2021 tarihinde saat 17:20’de yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.2’de verilmiştir.

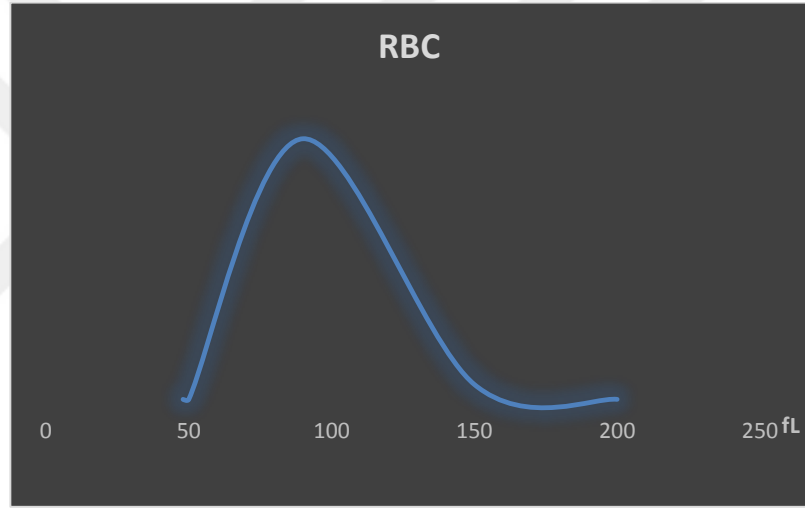
WBC (Şekil 3.4), RBC (Şekil 3.5) ve PLT (Şekil 3.6) değerlerine ait Şekiller verilmiştir.

Tablo 3.2 Somiya Abood laboratuvar sonuçları

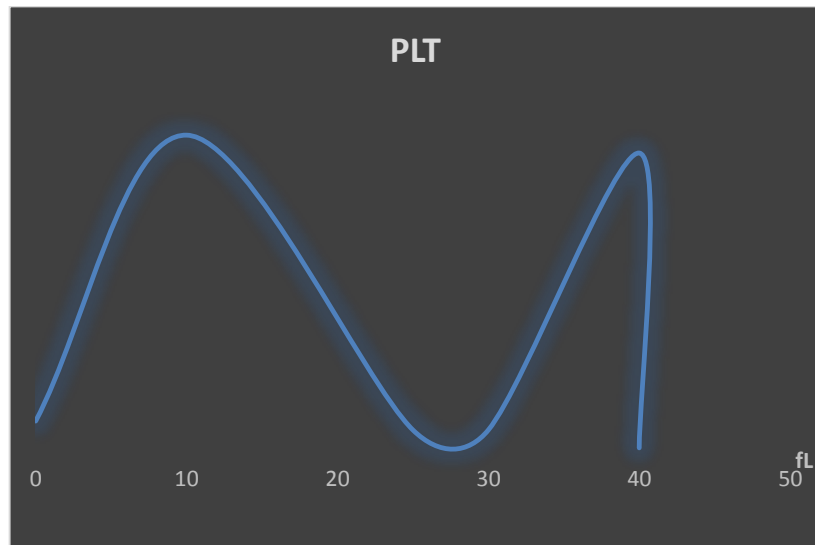
No	Modüller	Sonuçlar	Birim
1	WBC	9,6	10 ⁹ /L
2	Lymph#	2,6	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,4	10 ⁹ /L
4	Gran#	6,6	10 ⁹ /L
5	Lymph%	27,1	%
6	Mid%	4,5	%
7	Gran%	68,4	%
8	RBC	4,70	10 ¹² /L
9	HGB	11,0	g/dL
10	HCT	37,0	%
11	MCV L	78,6	fL
12	MCH L	23,6	pg
13	MCHC L	30,0	g/dL
14	RDW-CV H	17,6	%
15	RDW-SD	48,3	fL
16	PLT	385	10 ⁹ /L
17	MPV	9,8	fL
18	PDW	16,2	
19	PCT H	3,77	mL/L
20	P-LCC H	103	10 ⁹ /L
21	P-LCR	26,8	%



Şekil 3.4 Somiya Abood-WBC eğrisi



Şekil 3.5 Somiya Abood-RBC eğrisi



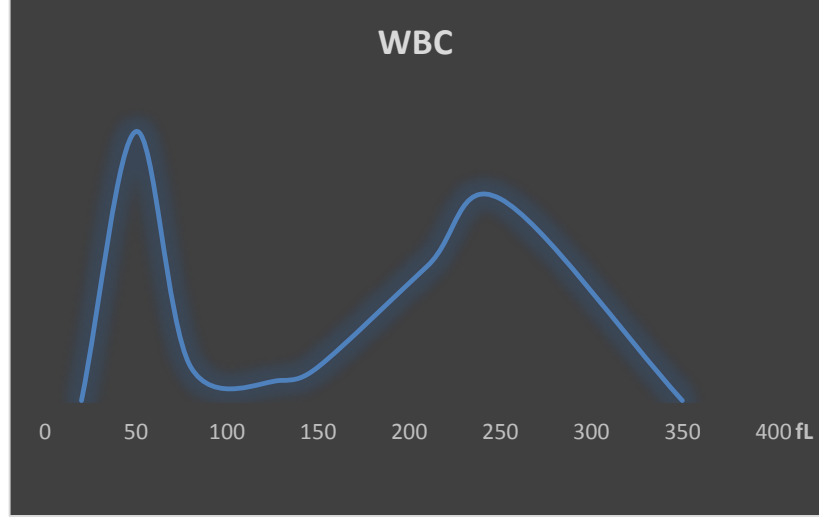
Şekil 3.6 Somiya Abood-PLT eğrisi

Meme kanserine yakalanmış 43 yaşındaki Mayson Abood araştırmaya dahil olan 1. aile grubunun kızıdır. Tetkikleri 02/12/2021 tarihinde saat 17:15’de yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.3’de verilmiştir.

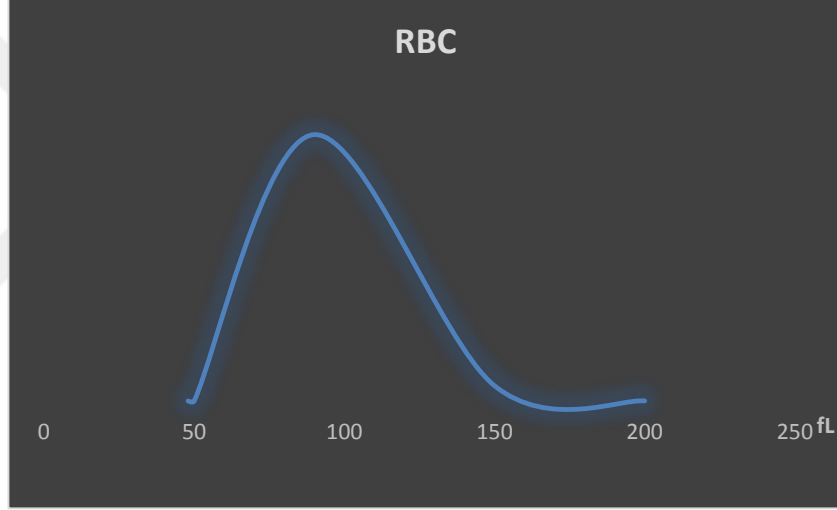
WBC (Şekil 3.7), RBC (Şekil 3.8) ve PLT (Şekil 3.9) değerlerine ait Şekiller verilmiştir.

Tablo 3.3 Mayson Abood laboratuvar sonuçları

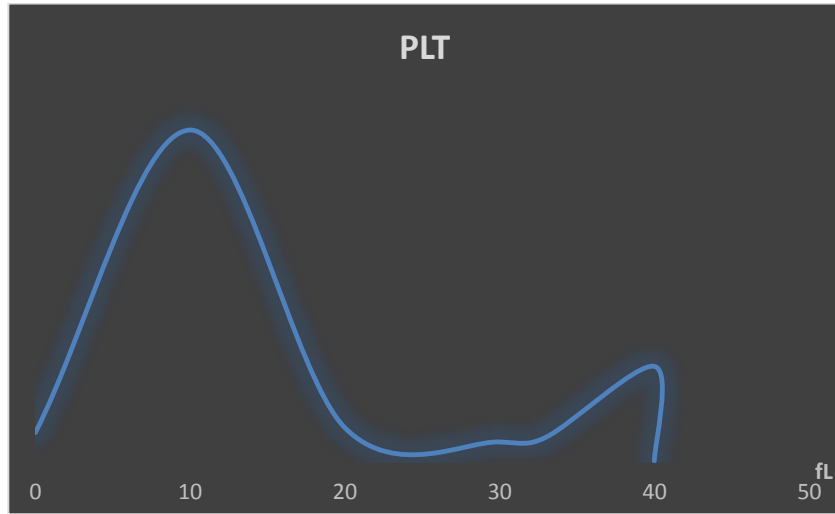
No	Modüller	Sonuçlar	Birim
1	WBC	5,9	10 ⁹ /L
2	Lymph#	1,9	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,3	10 ⁹ /L
4	Gran#	3,7	10 ⁹ /L
5	Lymph%	32,7	%
6	Mid%	4,6	%
7	Gran%	62,7	%
8	RBC	4,42	10 ¹² /L
9	HGB	11,2	g/dL
10	HCT L	36,4	%
11	MCV	82,4	fL
12	MCH L	25,3	pg
13	MCHC L	30,7	g/dL
14	RDW-CV	14,4	%
15	RDW-SD	41,6	fL
16	PLT	242	10 ⁹ /L
17	MPV	9,5	fL
18	PDW	16,7	
19	PCT	2,30	mL/L
20	P-LCC	63	10 ⁹ /L
21	P-LCR	26,2	%



Şekil 3.7 Mayson Abood-WBC eğrisi



Şekil 3.8 Mayson Abood-RBC eğrisi



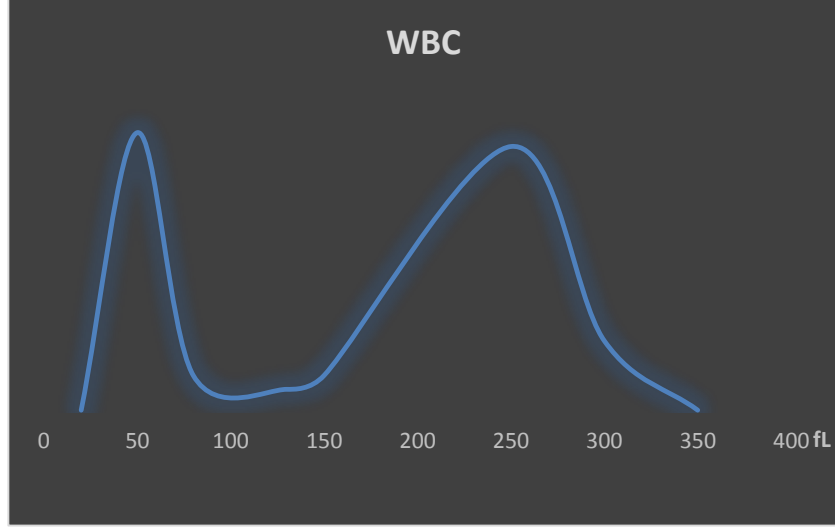
Şekil 3.9 Mayson Abood-PLT eğrisi

Ailenin en genç ferdi olan 27 yaşındaki Enas Abood araştırmaya dahil olan 1. aile grubundandır. Tetkikleri 02/12/2021 tarihinde saat 17:13’de yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.4’de verilmiştir.

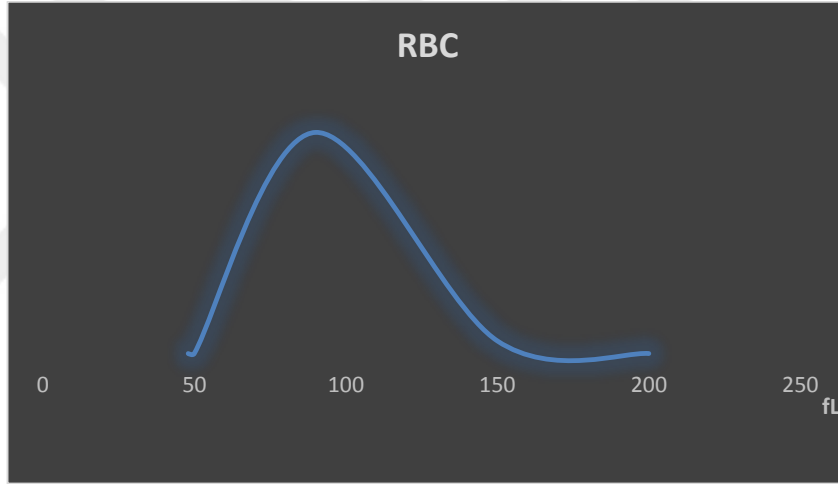
WBC (Şekil 3.10), RBC (Şekil 3.11) ve PLT (Şekil 3.12) değerlerine ait Şekiller verilmiştir.

Tablo 3.4 Enas Abood laboratuvar sonuçları

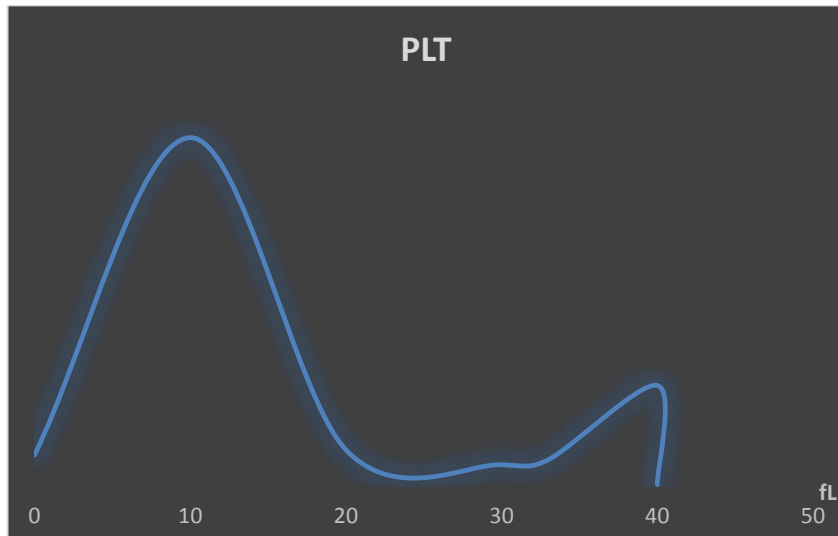
No	Modüller	Sonuçlar	Birim
1	WBC	6,5	10 ⁹ /L
2	Lymph#	1,7	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,3	10 ⁹ /L
4	Gran#	4,5	10 ⁹ /L
5	Lymph%	26,1	%
6	Mid%	4,6	%
7	Gran%	69,3	%
8	RBC	4,71	10 ¹² /L
9	HGB	12,3	g/dL
10	HCT	39,3	%
11	MCV	83,5	fL
12	MCH L	26,2	pg
13	MCHC L	31,3	g/dL
14	RDW-CV	14,6	%
15	RDW-SD	42,7	fL
16	PLT	236	10 ⁹ /L
17	MPV	10,1	fL
18	PDW	16,6	
19	PCT	2,38	mL/L
20	P-LCC	68	10 ⁹ /L
21	P-LCR	28,6	%



Şekil 3.10 Enas Abood-WBC eğrisi



Şekil 3.11 Enas Abood-RBC eğrisi



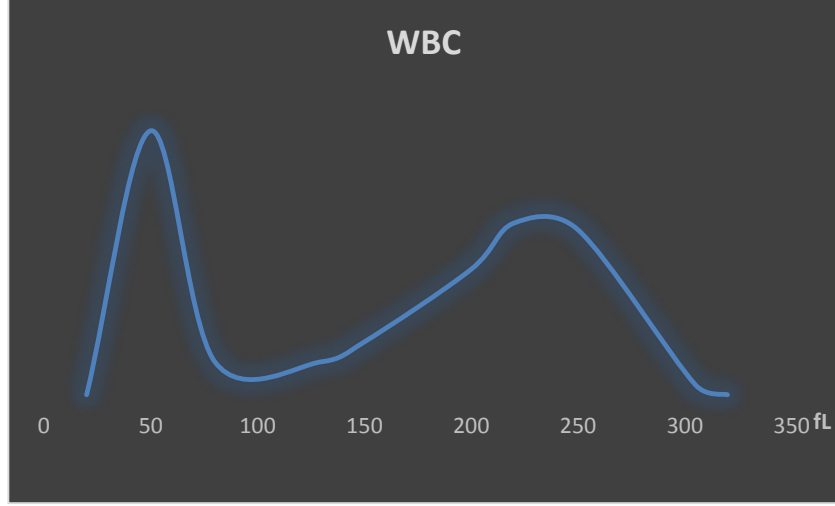
Şekil 3.12 Enas Abood-PLT eğrisi

Annesi meme kanseri olan 43 yaşındaki Nagam Hatem araştırmaya dahil olan 2. aile grubunun annesidir. Tetkikleri 13/12/2021 tarihinde saat 16:58'de yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.5'de verilmiştir.

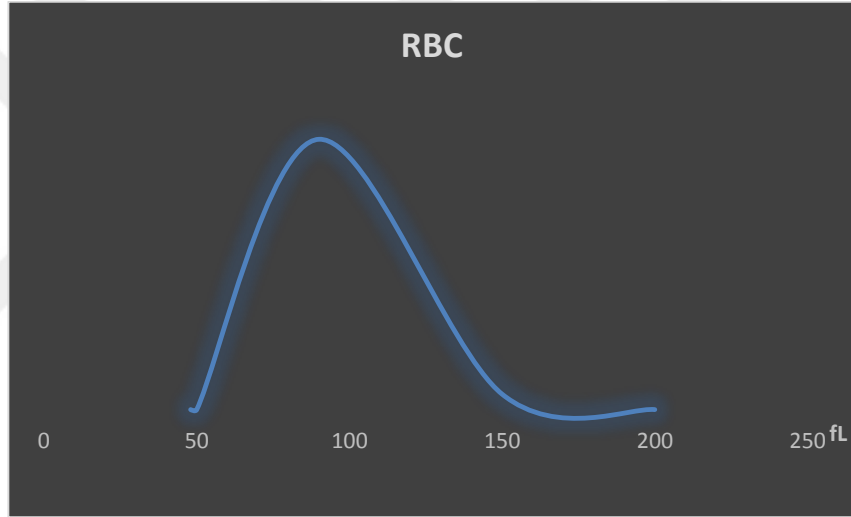
WBC (Şekil 3.13), RBC (Şekil 3.14) ve PLT (Şekil 3.15) değerlerine ait Şekiller verilmiştir.

Tablo 3.5 Nagam Hatem laboratuvar sonuçları

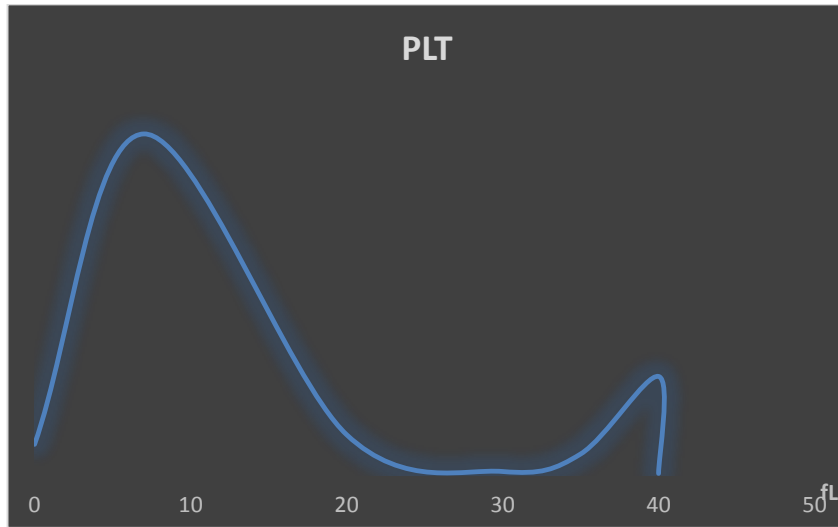
No	Modüller	Sonuçlar	Birim
1	WBC	6,8	10 ⁹ /L
2	Lymph#	2,8	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,4	10 ⁹ /L
4	Gran#	3,6	10 ⁹ /L
5	Lymph% H	41,9	%
6	Mid%	5,5	%
7	Gran%	52,6	%
8	RBC	4,47	10 ¹² /L
9	HGB	11,8	g/dL
10	HCT	38,7	%
11	MCV	86,5	fL
12	MCH L	26,5	pg
13	MCHC L	30,6	g/dL
14	RDW-CV	15,9	%
15	RDW-SD	47,6	fL
16	PLT	340	10 ⁹ /L
17	MPV	8,8	fL
18	PDW	16,0	
19	PCT H	2,99	mL/L
20	P-LCC	64	10 ⁹ /L
21	P-LCR	18,9	%



Şekil 3.13 Nagam Hatem-WBC eğrisi



Şekil 3.14 Nagam Hatem-RBC eğrisi



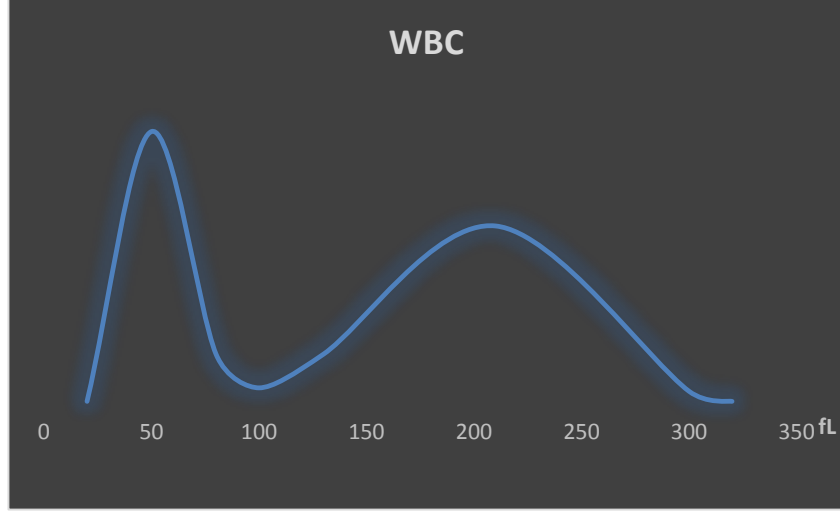
Şekil 3.15 Nagam Hatem-PLT eğrisi

Anneannesi meme kanseri olan, 18 yaşındaki Safana Nafeya araştırmaya dahil olan 2. aile grubun kızıdır. Tetkikleri 13/12/2021 tarihinde saat 16:56'da yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.6'da verilmiştir.

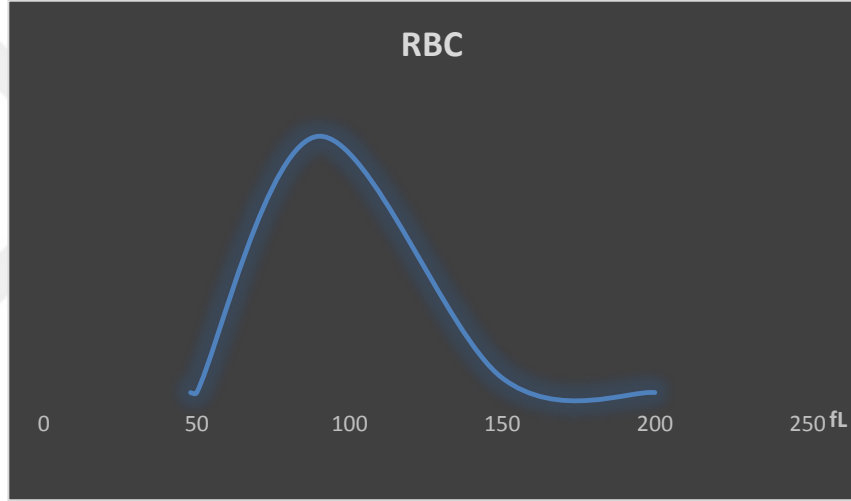
WBC (Şekil 3.16), RBC (Şekil 3.17) ve PLT (Şekil 3.18) değerlerine ait Şekiller verilmiştir.

Tablo 3.6 Safana Nafeya laboratuvar sonuçları

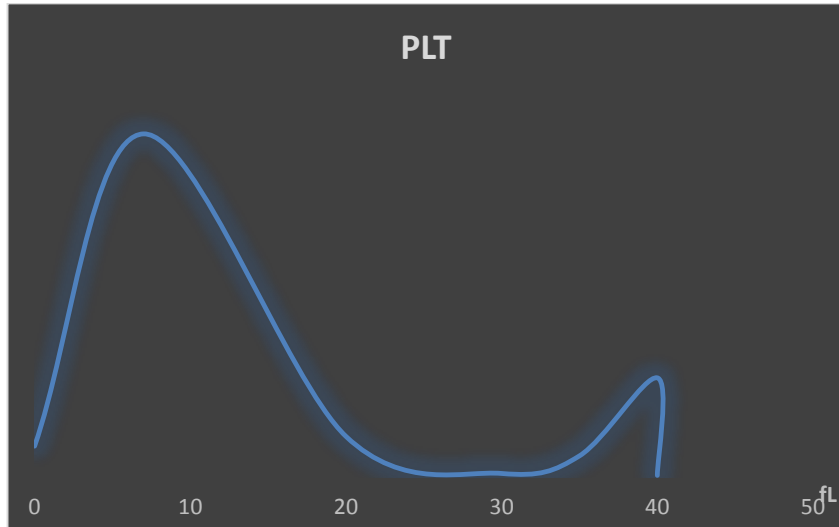
No	Modüller	Sonuçlar	Birim
1	WBC	8,1	10 ⁹ /L
2	Lymph#	2,9	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,4	10 ⁹ /L
4	Gran#	4,8	10 ⁹ /L
5	Lymph%	35,8	%
6	Mid%	5,0	%
7	Gran%	59,2	%
8	RBC H	5,06	10 ¹² /L
9	HGB	13,6	g/dL
10	HCT	43,4	%
11	MCV	85,8	fL
12	MCH L	26,9	pg
13	MCHC L	31,3	g/dL
14	RDW-CV	13,9	%
15	RDW-SD	41,2	fL
16	PLT	346	10 ⁹ /L
17	MPV	8,7	fL
18	PDW	15,9	
19	PCT H	3,00	mL/L
20	P-LCC	66	10 ⁹ /L
21	P-LCR	19,0	%



Şekil 3.16 Safana Nafeya-WBC eğrisi



Şekil 3.17 Safana Nafeya-RBC eğrisi



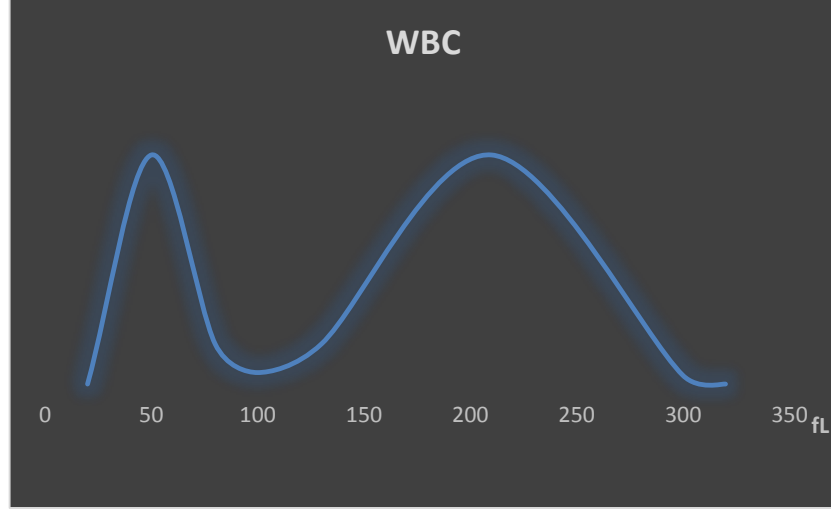
Şekil 3.18 Safana Nafeya-PLT eğrisi

Anneannesi meme kanseri olan, 14 yaşındaki Sama Nafeya araştırmaya dahil olan 2. aile grubun kızıdır. Tetkikleri 13/12/2021 tarihinde saat 16:54’de yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.7’de verilmiştir.

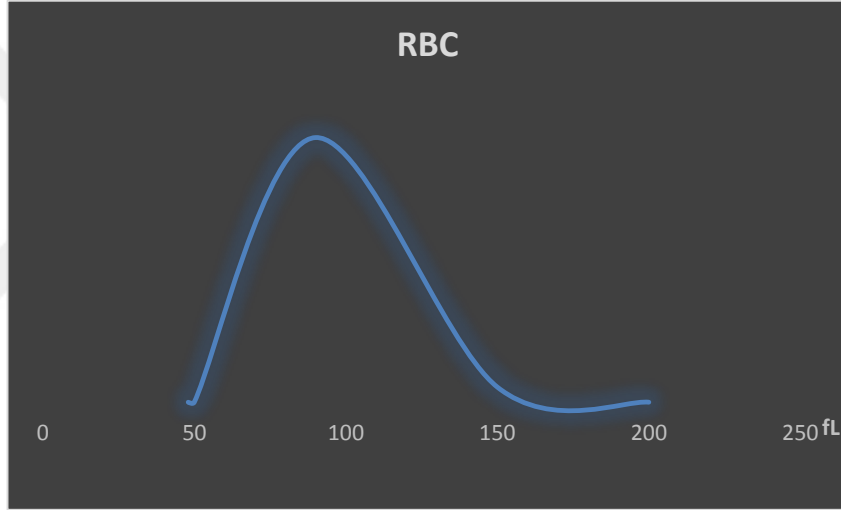
WBC (Şekil 3.19), RBC (Şekil 3.20) ve PLT (Şekil 3.21) değerlerine ait Şekiller verilmiştir.

Tablo 3.7 Sama Nafeya laboratuvar sonuçları

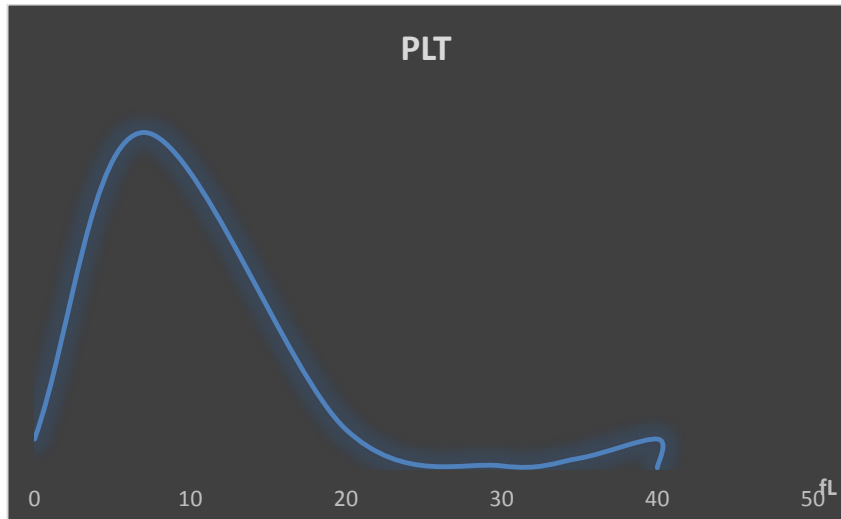
No	Modüller	Sonuçlar	Birim
1	WBC	9,5	10 ⁹ /L
2	Lymph#	2,5	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,4	10 ⁹ /L
4	Gran#	6,6	10 ⁹ /L
5	Lymph%	26,0	%
6	Mid%	4,7	%
7	Gran%	69,3	%
8	RBC	4,95	10 ¹² /L
9	HGB	13,8	g/dL
10	HCT	43,2	%
11	MCV	87,2	fL
12	MCH	27,9	pg
13	MCHC	32,0	g/dL
14	RDW-CV	13,3	%
15	RDW-SD	40,3	fL
16	PLT	335	10 ⁹ /L
17	MPV	8,4	fL
18	PDW	16,0	
19	PCT	2,80	mL/L
20	P-LCC	56	10 ⁹ /L
21	P-LCR	16,6	%



Şekil 3.19 Sama Nafeya-WBC eğrisi



Şekil 3.20 Sama Nafeya-RBC eğrisi

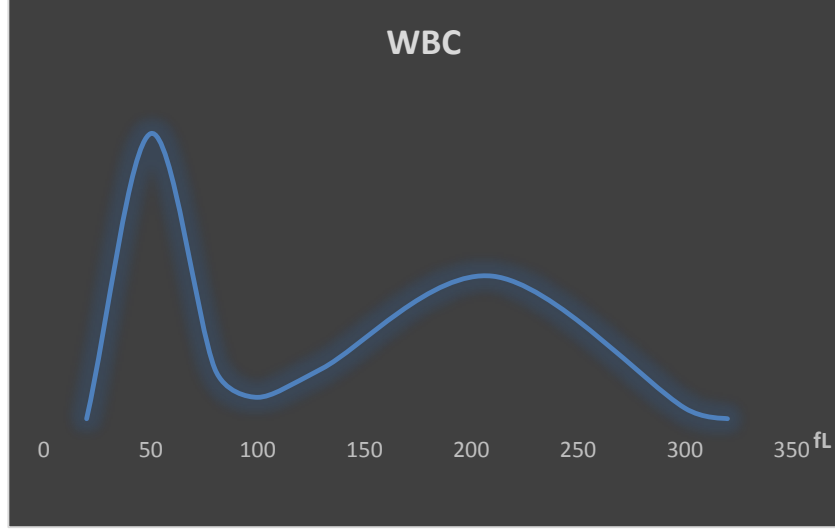


Şekil 3.21 Sama Nafeya-PLT eğrisi

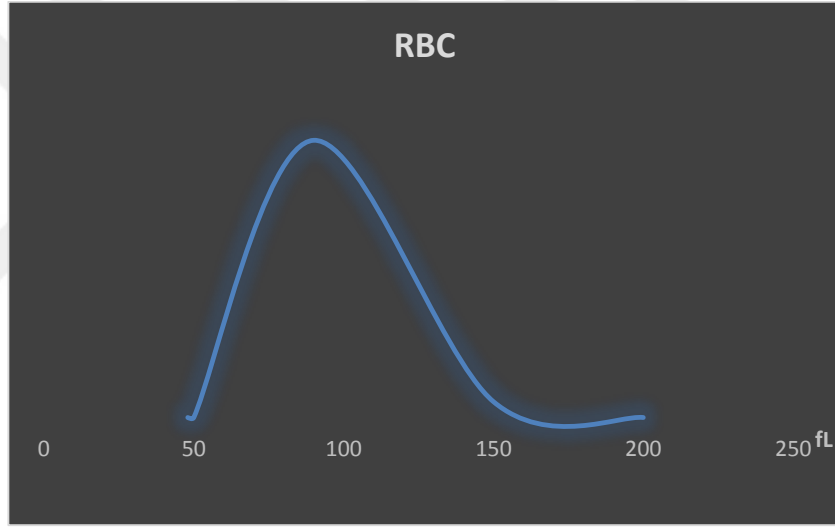
Anneannesi meme kanseri olan, ailenin en genç üyesi 14 yaşındaki Shaden Nafeya araştırmaya dahil olan 2. aile grubun en küçük kızıdır. Tetkikleri 13/12/2021 tarihinde saat 16:59'da yapılmıştır ve kendisine ait laboratuvar sonuçları Tablo 3.8'de verilmiştir. WBC (Şekil 3.22), RBC (Şekil 3.23) ve PLT (Şekil 3.24) değerlerine ait Şekiller verilmiştir. Meme kanseri üzerine yapılan bu çalışmada, 8 hastaya yapılan kimyasal testlerin (ESR, CRP, LDH, CEA, Progesteron, E2, CA15.3 seviyeleri) bulgularına ait sonuçlar Tablo 3.9'da gösterilmiştir.

Tablo 3.8 Shaden Nafeya laboratuvar sonuçları

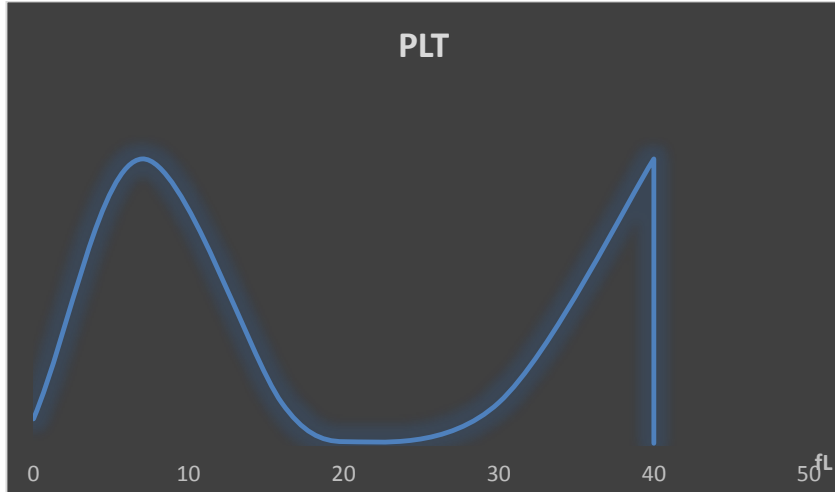
No	Modüller	Sonuçlar	Birim
1	WBC	6,9	10 ⁹ /L
2	Lymph#	3,0	10 ⁹ /L
3	Mid#	0,4	10 ⁹ /L
4	Gran#	3,5	10 ⁹ /L
5	Lymph%	43,0	%
6	Mid%	5,8	%
7	Gran%	51,2	%
8	RBC	4,87	10 ¹² /L
9	HGB L	10,8	g/dL
10	HCT	35,6	%
11	MCV L	73,1	fL
12	MCH L	22,2	pg
13	MCHC L	30,4	g/dL
14	RDW-CV	16,0	%
15	RDW-SD	40,5	fL
16	PLT	320	10 ⁹ /L
17	MPV	8,3	fL
18	PDW	15,9	
19	PCT	2,64	mL/L
20	P-LCC	55	10 ⁹ /L
21	P-LCR	17,2	%



Şekil 3.22 Shaden Nafeya-WBC eğrisi



Şekil 3.23 Shaden Nafeya-RBC eğrisi



Şekil 3.24 Shaden Nafeya-PLT eğrisi

Tablo 3.9 Araştırmaya konu olan hastalar ve bilgileri

No	Örneklerdeki Hasta Adları	Yaş	Kilo (kg)	Boy (cm)	ESR Referans aralığı (1-20 mm/h)	CRP Referans aralığı (0-6 mg/L)	LDH Referans aralığı (90-220 U/L)	CEA Referans aralığı (0-2,50 ng/mL)	Progesteron Hormonu Referans aralığı (<1 ng/mL)	E2 Referans aralığı (45-400 pg/mL)	CA15-3 Referans aralığı (<30 U/mL)	Kanser veya Aile öyküsü
F1a	Zakiya Abed	65	74	165	35	27,16	215,7	3,82	0,087	146,7	32,52	Kızı meme kanserini yenmiş
F1b	Somiya Abood	50	85	174	35	12,35	170	2,33	3,95	235,6	22,37	Ablası meme kanserine yakalanmış ve atlatmış
F1c	Mayson Abood	43	76	171	40	10,56	216	1,10	0,050	102,7	12,58	Daha önce meme kanserine yakalanmış ve atlatmış
F1e	Enas Abood	27	70	176	5	2,37	211,7	1,26	0,141	163,2	11,14	Ablası meme kanserine yakalanmış ve atlatmış
F2a	Nagam Hatem	43	65	155	20	3,42	223,4	1,96	0,050	202,8	11,76	Annesi meme kanserinden ölmüş
F2b	Safana Nafeya	18	53	153	25	3,66	247,9	1,19	0,144	185,4	22,64	Anneanne meme kanseri
F2c	Sama Nafeya	14	48	150	10	0,45	267,9	1,41	0,160	175,3	19,24	Anneanne meme kanseri
F2e	Shaden Nafeya	10	33	143	20	0,90	258,3	1,33	0,173	110,4	10,99	Anneanne meme kanseri

F1; Araştırmadaki 1. aile, F2; Araştırmadaki 2. aile, F1a; 1. ailenin annesi, F1b-F1c-F1e; F1 ailesinin kızları, F2a; 2. Ailenin annesi, F2b-F2c-F2e; F2 ailesinin kızları

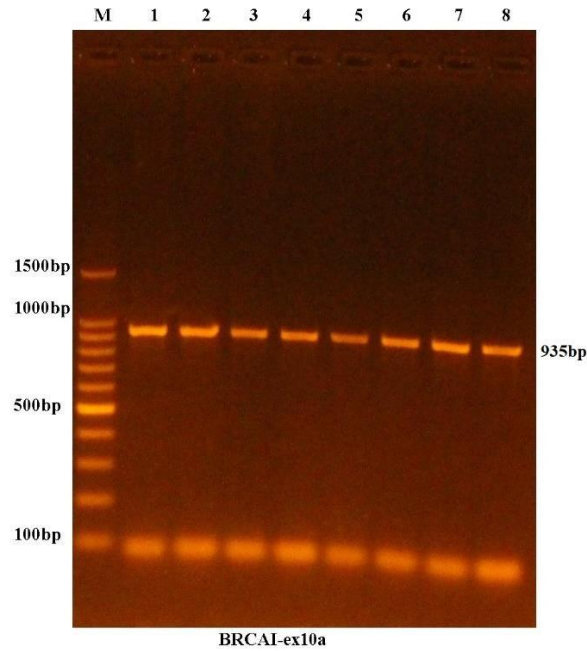
3.2 PCR Test Verileri

Hastalara ait DNA konsantrasyonları Tablo 3.10’da verilmiştir.

Tablo 3.10 Hastaların DNA konsantrasyonları

Hasta	Konsantrasyon (ng/μL)
01	50
02	32
03	28
04	23
05	29
06	23
07	35
08	38

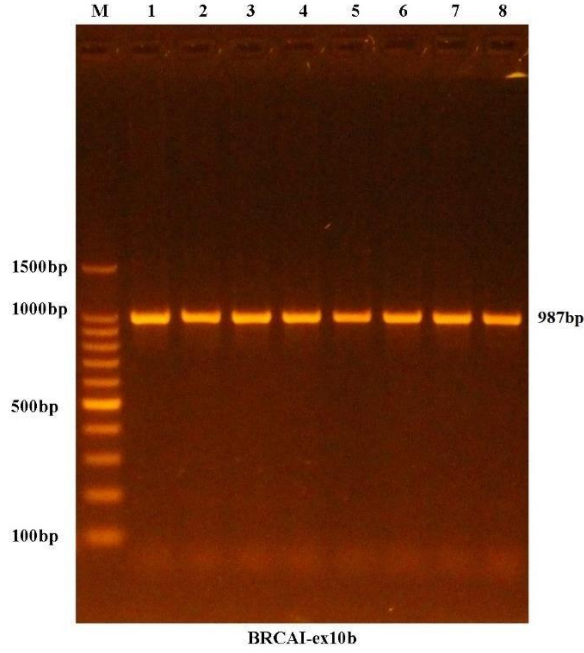
Elde edilen PCR sonuçlarına göre insan numunelerinden BRCA1-ex10a ve BRCA1-EX10b amplifikasyonlarının sonuçları Şekil 3.25 ve Şekil 3.26’da verilmiştir.



Şekil 3.25 BRCA1-ex10a geninin amplifikasyon sonuçları

Şekil 3.25’de verilen insan numunelerinin BRCA1-ex10a geninin amplifikasyonunda, numuneler Eth.Br ile boyanmış %1,5 agaroz jel elektroforezi üzerinde yürütülmüştür.

Ve sonuçlara göre fraksiyonlara ayrılan hasta numunelerinin (Şerit 1-8) merdiven işaretleyicileri, 100bp ile 1500bp arasında görüntülenmiştir ve DNA'ların 1000bp ile 935bp arasında konumlandığı görülmüştür. Ayrıca PCR sonuçlarının birbirine benzer olduğu görülmüştür.

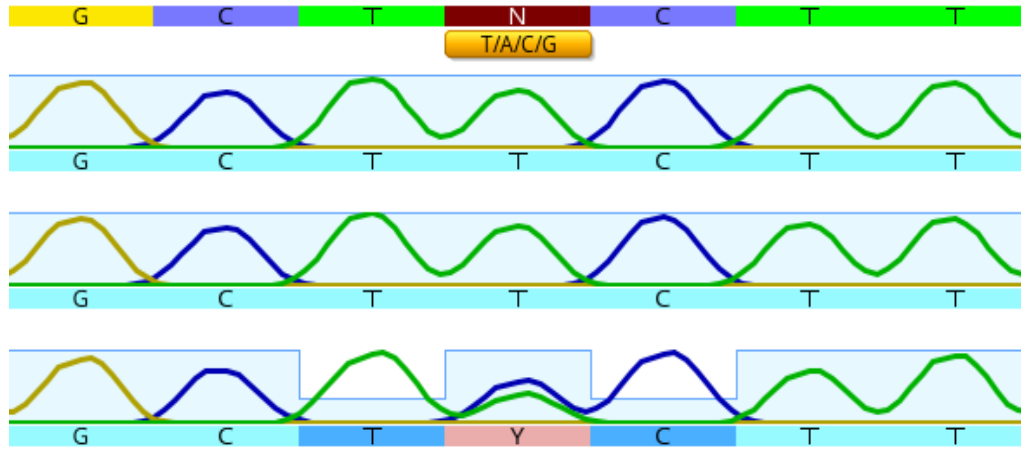


Şekil 3.26 BRCA1-ex10b geninin amplifikasyon sonuçları

Şekil 3.26'da verilen insan numunelerinin BRCA1-ex10b geninin amplifikasyonunda, numuneler Eth.Br ile boyanmış %1,5 agaroz jel elektroforezi üzerinde yürütülmüştür. Sonuçlara göre fraksiyonlara ayrılan hasta numunelerinin (Şerit 1-8) merdiven işaretleyicileri, 100bp ile 1500bp arasında görüntülenmiştir ve DNA'ların 1000bp ile 987bp arasında konumlandığı görülmüştür. Ayrıca PCR sonuçlarının birbirine benzer olduğu görülmüştür.

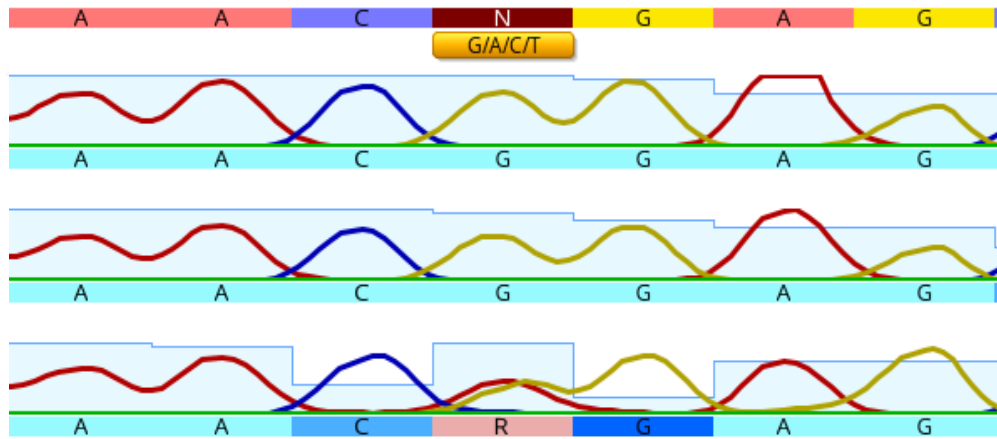
3.3 Sanger Dizileme Veri Sonuçları

BRCA1 geninin rs16941 SNP'sinin Sanger dizilimi kullanılarak analizi Şekil 3.27'de verilmiştir. Bir T homozigot alelinin göstergesi olan tek "T" zirvesi, bir C homozigot alelinin göstergesi olan tek "C" zirvesi ve T/C heterozigot alelinin göstergesi olan "T" ve "C" zirvesinin varlığı görülmektedir.



Şekil 3.27 BRCA1-rs16941 dizilimi

BRCA1 geninin rs799917 SNP'sinin Sanger dizilimi kullanılarak analizi Şekil 3.28'de verilmiştir. Bir G homozigot alelinin göstergesi olan tek "G" zirvesi, bir A homozigot alelinin göstergesi olan tek "A" zirvesi, ve G/A heterozigot alelinin göstergesi olan "G" ve "A" tepe noktasının varlığı görülmektedir.

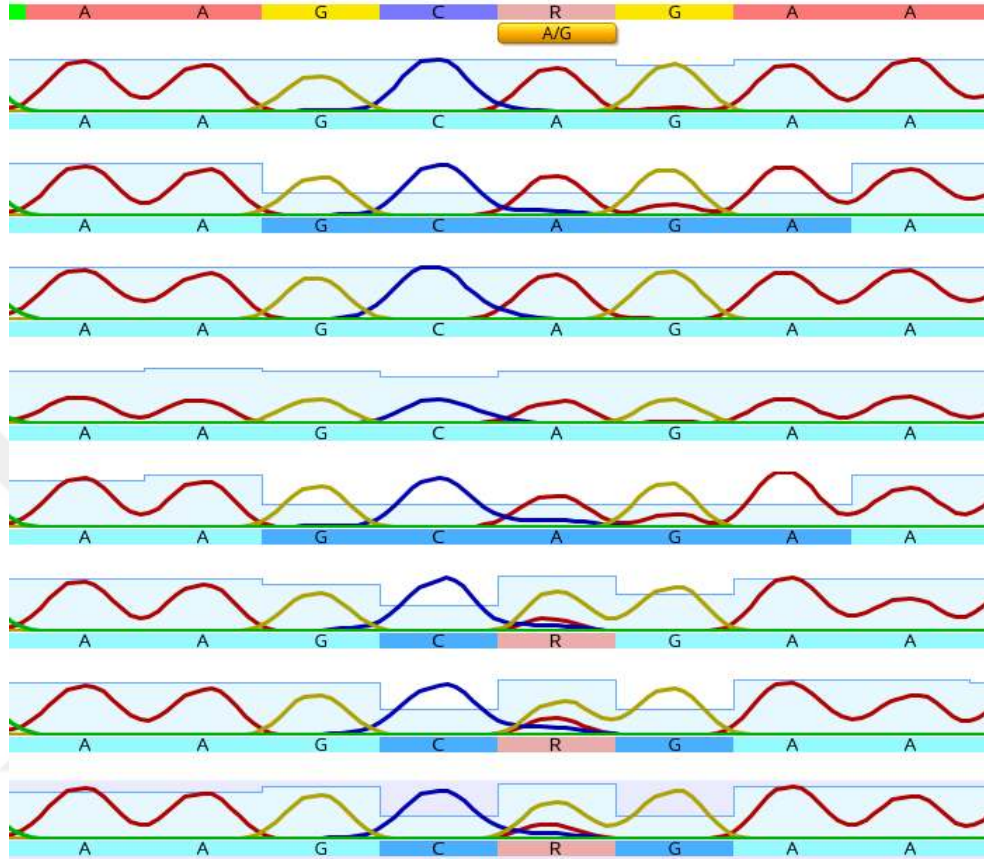


Şekil 3.28 BRCA1-rs799917 dizilimi

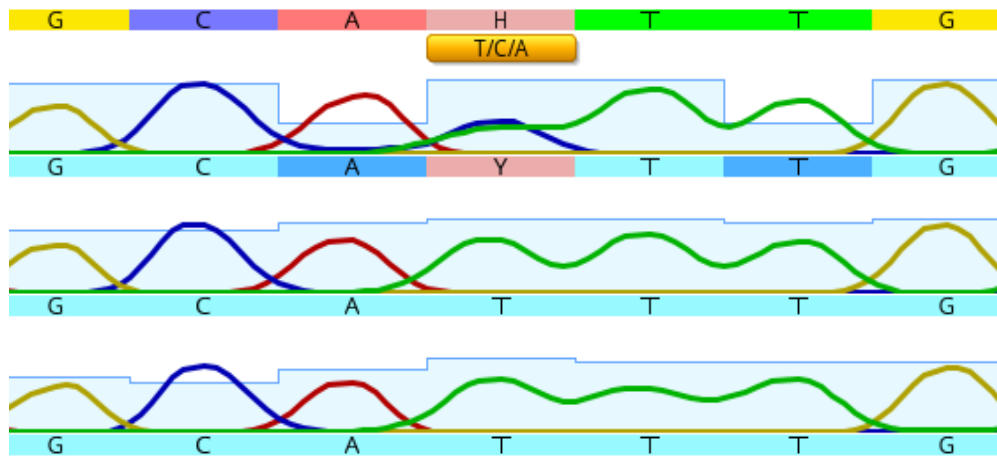
BRCA1 geninin rs1799950 SNP'sinin Sanger dizilimi kullanılarak analizi Şekil 3.29'da verilmiştir. Bir A homozigot alelinin göstergesi olan tek "A" zirvesi, bir G homozigot alelinin göstergesi olan tek "G" zirvesi, ve A/G heterozigot alelinin göstergesi olan "A" ve "G" tepe noktasının varlığı görülmektedir.

Sanger dizilimi kullanılarak BRCA1 geninin rs55906931 SNP analizi Şekil 3.30'da verilmiştir. Bir T homozigot alelinin göstergesi olan tek "T" zirvesi, bir C homozigot

alelinin göstergesi olan tek "C" zirvesi ve T/C heterozigot alelinin göstergesi olan "T" ve "C" tepe noktasının varlığı görülmektedir.



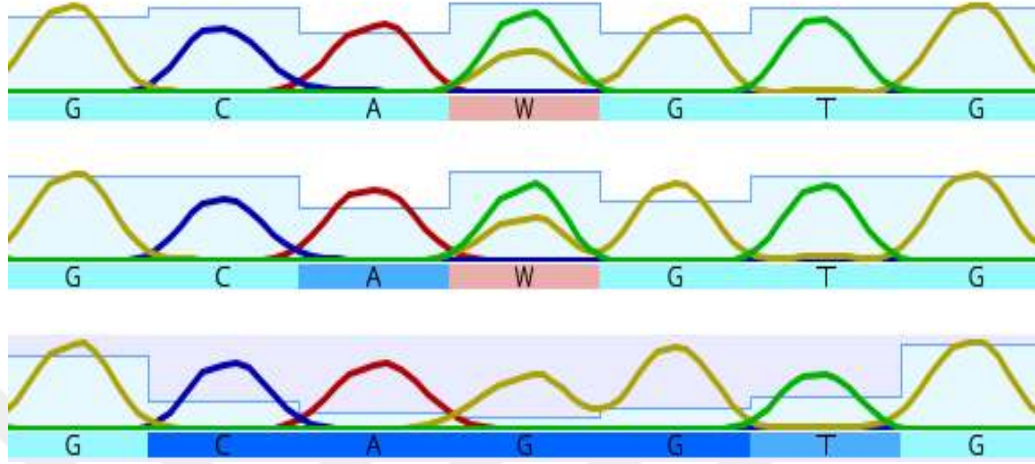
Şekil 3.29 BRCA1-rs1799950 dizilimi



Şekil 3.30 BRCA1-rs55906931 dizilimi

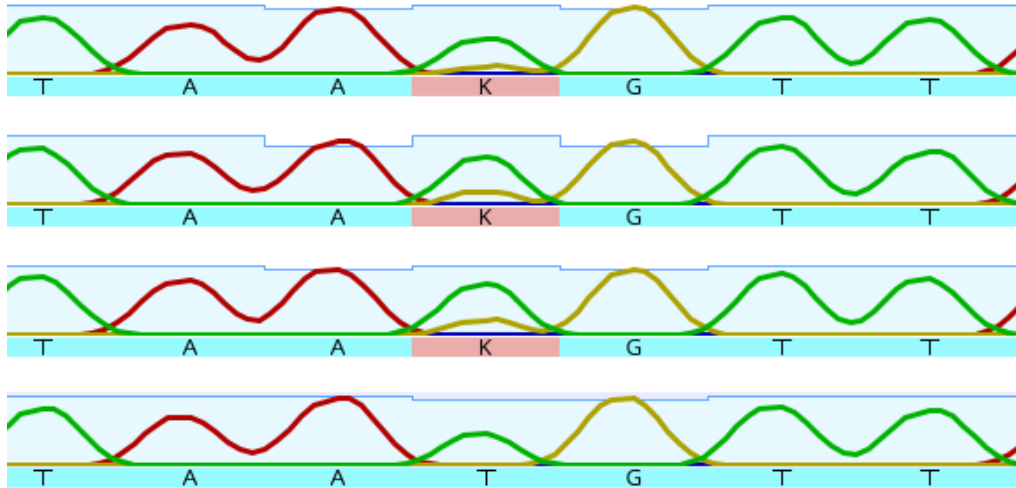
Sanger dizilimi kullanılarak BRCA1 geninin rs778359104 SNP analizi Şekil 3.31’de verilmiştir. Bir G homozigot alelinin göstergesi olan tek "G" zirvesi, bir T homozigot

alelinin göstergesi olan tek "T" zirvesi ve G/T heterozigot alelinin göstergesi olan "G" ve "T" tepe noktasının varlığı görülmektedir.



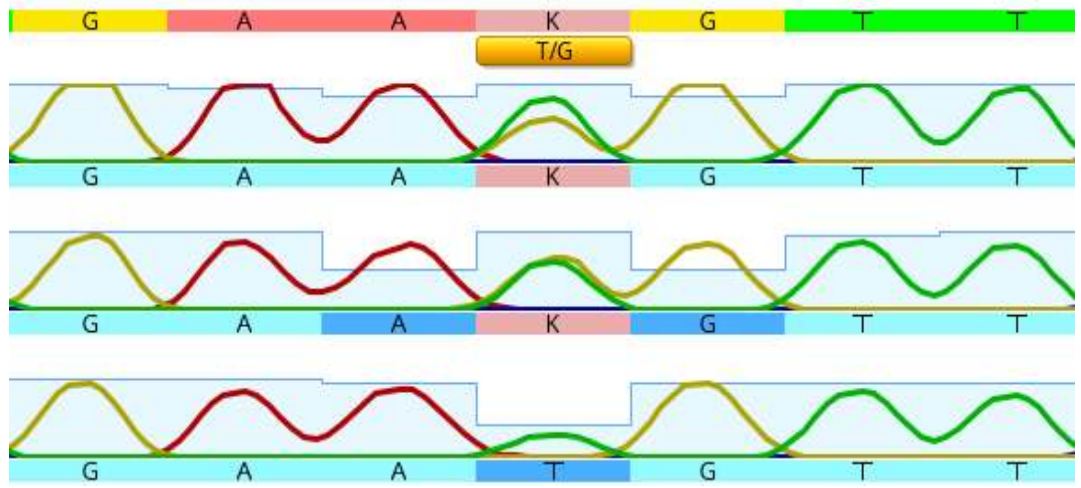
Şekil 3.31 BRCA1-rs778359104 dizilimi

Sanger dizilimi kullanılarak BRCA1 geninin rs786203979 SNP analizi Şekil 3.32’de verilmiştir. Bir T homozigot alelinin göstergesi olan tek "T" zirvesi, bir G homozigot alelinin göstergesi olan tek "G" zirvesi ve T/G heterozigot alelinin göstergesi olan "T" ve "G" tepe noktasının varlığı görülmektedir.



Şekil 3.32 BRCA1-rs786203979 dizilimi

Sanger dizilimi kullanılarak BRCA1 geninin rs2053655843 SNP analizi Şekil 3.33’de verilmiştir. Bir T homozigot alelinin göstergesi olan tek "T" zirvesi, bir G homozigot alelinin göstergesi olan tek "G" zirvesi ve T/G heterozigot alelinin göstergesi olan "T" ve "G" tepe noktasının varlığı görülmektedir.



Şekil 3.33 BRCA1-rs2053655843 dizilimi

4. TARTIŞMA

Çalışma sonuçlarına göre iki aile grubunu da kendi içinde kıyasladığımızda elde edilen analiz sonuçlarının birbirine yakın olduğu görülmüştür. Genel olarak hastaların hematolojik analiz sonuçlarında; WBC, RBC ve PLT değerleri arasında RBC değerlerinin tüm örneklerde farklılık göstermediği belirlenmiştir.

WBC (White Blood Cell) yani beyaz kan hücresi, tıp dilinde lökosit olarak da isimlendirilmektedir. Vücutta herhangi bir enfeksiyon ya da rahatsızlık varsa vücudun hastalığa karşı primer savunmasından sorumlu olan WBC, hızlı bir savunma hattı geliştirerek genellikle hastalık semptomları henüz oluşmadan çoğalır ve harekete geçer. Tablo 4.1’de aileler bakımından WBC sonuçları değerlendirildiğinde; F1 ailesinin ve F2 ailesinin bütün fertlerin WBC değerini normal aralıklarda verdiği saptanmıştır. Bu sonuç bizlere WBC değerlerinin, referans aralığında olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.1 Hastaların karşılaştırmalı WBC değerleri

Aileler		Hastalar	WBC değerleri ($10^9/L$) – (4,0-11,0)
F1	F1a	Zekiya Abed	8,9
	F1b	Somiya Abood	9,6
	F1c	Mayson Abood	5,9
	F1e	Enas Abood	6,5
F2	F2a	Nagam Hatem	6,8
	F2b	Safana Nafeya	8,1
	F2c	Sama Nafeya	9,5
	F2e	Shaden Nafeya	6,9

F1a için 150 fL de ilk pik görülmüştür ve ikinci pik 200 ile 250 fL arasında meydana gelmiştir (Şekil 3.1). İkinci pik değeri ilk pik değerinden daha yüksektir. F1b için ilk pik değeri 50 fL civarında gelmişken ikinci piki 250 fL de vermiştir ve pik seviyeleri birbirine yakın olsada ilk görülen pik seviyesi daha yüksektir (Şekil 3.4). F1c için ise F1b ile aynı değerlerde pik elde edilmiştir ancak pik seviyelerinde değişiklik

görülmüştür. F1c nin 250 fL de gösterdiği pik değeri F1b ye göre daha düşüktür (Şekil 3.7). F1e hastasında ilk ve ikinci pik değerleri sırasıyla 50 ve 250 fL olup (Şekil 3.10), pik seviyelerinin birbirine yakın olduğu görülse de ilk pik seviyesinin ikinci pik seviyesinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

F2a numunesinin ilk pik değeri 50 fL de yüksek seviyede olurken ikinci pik seviyesini ilk pik seviyesine göre oldukça düşük 200 ile 250 fL arasında olduğu görülmüştür (Şekil 3.13). F2b numunesinin değerleri de aynı şekilde F2a ile aynı değerlerde pik seviyesi göstermiştir (Şekil 3.16). Tablo 4.1’de F2b, F2a’ya göre daha yüksek bir WBC seviyesi vermiş olsa da grafik eğrileri birbirine çok benzemektedir. F2c numunesi için her iki pik seviyesi de birbirine çok yakın bulunmuştur (Şekil 3.19). İlk pik değerini 50 fL de verirken ikinci değeri 250 fL de göstermiştir. Tablo 4.1’de F2 ailesi içinde en yüksek WBC değerini veren hasta olduğu göz önüne alındığında pik seviyelerinin de aynı oranda yüksekliği tespit edilmiştir. F2e numunesinin grafik eğrisi, diğer numuneler gibi ilk pik seviyesinin yüksek ve 50 fL de olduğunu göstermektedir. İkinci değer ise 200 ile 250 fL arasında gelmiş olup ilk pik seviyesine göre oldukça düşüktür (Şekil 3.22). Tablo 4.1’de verilen birim değerleri birbirinden farklı olsa da grafik eğrilerinin saptamaları ve değerleri birbirine yakın veya aynı sonucu vermiştir.

Lenfositler (Lymph), kanda bulunan WBC hücrelerinin 5 farklı türünden biridir. Vücudun hastalıklara karşı direncini artırır ve hastalıklara karşı korur. Kanda dolaşan lenfositlerin ortalama %80’ini T hücreleri, %10’unu B hücreleri geri kalan %10’unu ise NK hücreleri oluşturmaktadır.

Lymph değerlerinin F1 ve F2 aileleri için uygun referans aralıklarında olduğu gözlenmiştir. Fakat yüzdelik değer olarak F1 ailesinde sonuçlar istenen aralıkta olmasına rağmen F2 ailesi için referans aralıklarına uygun değildir. Nagam Hatem ve Shaden Nafeya referans değer aralığının üstünde bir değer göstermiştir. Vücuttaki lenfosit değerlerinin yüksekliği, vücudu hastalıklara karşı koruma amaçlı otoimmüniteyi sağlama nedeniyle çok fazla kan hücresi ürettiğinin göstergesi olduğundan F2 ailesindeki bu iki bireyin sonuçları meme kanseri ile

ilişkilendirilmiştir. Ancak bu değerlerin tek başına anlam ifade etmediğini de ifade etmek gerekmektedir.

Tablo 4.2 Hastaların karşılaştırmalı Lymph değerleri

Aileler	Hastalar	Lymph# ($10^9/L$)–(0,8-4,0)	Lymph % (20,0-40,0)
F1	Zekiya Abed	1,9	20,9
	Somiya Abood	2,6	27,1
	Mayson Abood	1,9	32,7
	Enas Abood	1,7	26,1
F2	Nagam Hatem	2,8	41,9
	Safana Nafeya	2,9	35,8
	Sama Nafeya	2,5	26,0
	Shaden Nafeya	3,0	43,0

Monosit (mid), bir lökosit türü olup, bağışıklık sisteminde görev alarak fagositoz yaparlar. Monositler ayrıca enfekte olan vücut hücrelerini imha ederler. Monosit tek başına değil, hemogram sonuçları ile birlikte değerlendirilir. Yüksek değerlerde çıkması daha dikkat çekici bir unsur olup, birçok hastalıkta dur. Yüksek değerlerde olabilmektedir. En önemlileri meme ve mide kanseri sayılabilir.

Tablo 4.3 Hastaların karşılaştırmalı Mid değerleri

Aileler	Hastalar	Mid# ($10^9/L$)–(0,1-1,15)	Mid % (3,0-15,0)
F1	Zekiya Abed	0,3	3,9
	Somiya Abood	0,4	4,5
	Mayson Abood	0,3	4,6
	Enas Abood	0,3	4,6
F2	Nagam Hatem	0,4	5,5
	Safana Nafeya	0,4	5,0
	Sama Nafeya	0,4	4,7
	Shaden Nafeya	0,4	5,8

F1 ve F2 aile grupları Mid analizinde istenen referans aralığında ve birbiriyle aynı ya da yakın sonuçları vermişlerdir. Yüzdelik değerlere bakıldığında ise F1 ve F2 gruplarında, değerlerin referans aralığı içinde olması nedeni ile normal görülmüştür.

Granülasitler (Gran), lökositlerin sitoplazmalarında değişik granüller içeren farklı boyama özellikleri gösteren üç tip hücreye denir. Lökositlerin %50-70 oranındaki kısmını oluşturan nötrofilin ana görevi vücudu zararlı mikroorganizmalardan korumaktır.

Tablo 4.4 Hastaların karşılaştırmalı Gran değerleri

Aileler	Hastalar	Gran# ($10^9/L$)–(2,0-7,0)	Gran% (50,0-70,0)
F1	Zekiya Abed	6,7	75,2
	Somiya Abood	6,6	68,4
	Mayson Abood	3,7	62,7
	Enas Abood	4,5	69,3
F2	Nagam Hatem	3,6	52,6
	Safana Nafeya	4,8	59,2
	Sama Nafeya	6,6	69,3
	Shaden Nafeya	3,5	52,6

Tablo 4.4 de görüldüğü gibi F1 ve F2 ailelerinin bütün fertleri Gran değeri için yapılan analizde belirlenen referans aralığında sonuç vermiştir. Yüzdelik değerlere bakıldığında ise F1 ailesi için şunlar söylenebilir; referans aralığını geçerek eşik değerinden yüksek yüzdeliği Zekiya Abed vermiştir. Gran değerinin yüksekliği çalışmalarda kanserle ve otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Diğer aile fertlerinin sonuçlarında ikisinin üst eşik değere yaklaşmış olduğu gözüksede referans aralığında olduğu için normal sayılmaktadır. Diğer aile grubu olan F2 ailesi için bütün sonuçlar normal aralıktadır.

Eritrositler (RBC), kırmızı kan hücreleridir. Kırmızı kan hücreleri ya da alyuvar denilen bu hücreler kanda en çok bulunan hücrelerdir. Alyuvar hücrelerinin oksijen-karbondioksit döngüsünü gerçekleştirirken yetersiz kalması, doku ve organlara yeterli oksijen iletilememesine bağlı olarak, kemik iliğinin telafi amaçlı fazla miktarda

eritrosit üretmesiyle RBC değeri yükselmektedir. Kan plazmasının içinde yeterli oranda RBC veya hemoglobin bulunmadığında meydana gelen eritrosit düşüklüğü pek çok rahatsızlıktan dolayı olabilmektedir. RBC düşüklüğü genellikle hastalıklara bağlı olarak, eritrosit üretim yeteneğinin zedelenmesi ya da eritrosit kaybına sebebiyet veren durumların varlığıyla ortaya çıkmaktadır.

Tablo 4.5 Hastaların karşılaştırmalı RBC değerleri

Aileler		Hastalar	RBC değerleri ($10^{12}/L$) – (3,50-5,0)
F1	F1a	Zekiya Abed	4,78
	F1b	Somiya Abood	4,70
	F1c	Mayson Abood	4,42
	F1e	Enas Abood	4,71
F2	F2a	Nagam Hatem	4,47
	F2b	Safana Nafeya	5,06
	F2c	Sama Nafeya	4,95
	F2e	Shaden Nafeya	4,87

Tabloya bakıldığında F1 ailesi için bütün değerlerin birbirine yakın ve belirlenen referans aralığında olduğu görülmüştür. F2 ailesinde ise Safana Nafeya'nın üst eşik değerini ondalık oranla geçtiği belirlenmiştir. Eşik değerini geçtiği için ve anneannesinde meme kanseri görüldüğünden dolayı üzerinde durulmalıdır. Diğer bireylerin oranları ise referans aralığına uygundur.

Hemoglobin (HGB), kanın vücutta oksijen taşımada mümkün kılan kırmızı kan hücrelerinde bulunan bir maddedir. Hemoglobin, kırmızı kan hücrelerine rengini veren ve demir açısından zengin bir proteindir. Kandaki hemoglobin seviyesi, doğrudan oksijen seviyesi ile ilgilidir. Düşük HGB seviyelerine, vücudun kırmızı kan hücreleri üreme kabiliyetini etkileyen herhangi bir durum ya da hastalık neden olabilir. Çoğunlukla yüksek rakımlarda yaşayan ve sigara içen kişilerde normalden daha yüksek hemoglobin seviyeleri görülebilir.

F1 ve F2 ailesi içinde ortaya çıkan bütün sonuçların belirlenen referans aralığında olduğu görülmüştür.

Tablo 4.6 Hastaların karşılaştırmalı HGB değerleri

Aileler	Hastalar	HGB değerleri (g/dL) – (11,0-15,0)
F1	Zekiya Abed	11,2
	Somiya Abood	11,0
	Mayson Abood	11,2
	Enas Abood	12,3
F2	Nagam Hatem	11,8
	Safana Nafeya	13,6
	Sama Nafeya	13,8
	Shaden Nafeya	10,8

Tablo 4.7 Hastaların karşılaştırmalı HCT değerleri

Aileler	Hastalar	HCT değerleri (%) – (37,0-47,0)
F1	Zekiya Abed	37,5
	Somiya Abood	37,0
	Mayson Abood	36,4
	Enas Abood	39,3
F2	Nagam Hatem	38,7
	Safana Nafeya	43,4
	Sama Nafeya	43,2
	Shaden Nafeya	35,6

Hematokrit (HCT), kırmızı kan hücrelerinin hacminin, dolaşımdaki kanın hacmine oranını ifade eder. HCT testi, kandaki eritrositlerin (kırmızı kan hücrelerinin, alyuvarların) oranını ölçer ve tam kan sayım testinde yer alan bir parametredir. Kırmızı kan hücreleri vücut boyu oksijen-karbondioksit döngüsünü sağladıkları için, kandaki sayıları, oranları büyük önem arz etmektedir. Düşük HCT değeri, vücuda ve vücuttaki hücrelere yetersiz oksijen taşınması manasına gelir. Alyuvar hücrelerinin oksijen-karbondioksit döngüsünü gerçekleştirirken yetersiz kalması, doku ve organlara yeterli oksijen iletilememesine bağlı olarak, kemik iliğinin telafi amaçlı fazla miktarda eritrosit ürettiğinde HCT yüksekliği meydana gelir.

Hematokrit oranlarına bakıldığında F1 ailesi için Somiya Abood'un en düşük eşik oranını verdiği görülmektedir. F2 ailesi için ise en düşük eşik değerinin de altında oran gösteren Shaden Nafeya olmuştur. Hematokrit oranının düşüklüğü kendi başına pek ifade etmese de meme kanserinin gelişmesi rolünde önemli olabilir ve üzerinde durulmalıdır.

Kan örneğinin mikroskop altında incelenmesi ile ölçülen ortalama korpusküler hacim (MCV) değeri, kırmızı kan hücrelerinin ortalama boyutunun hesaplanmasında kullanılır. Özofagus kanseri, böbrek hastalığı, rektum kanseri gibi hastalıkların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesinde, kemoterapi ve radyoterapilerin etkinliğinin araştırılmasında MCV değerleri önemli bilgiler vermektedir. Ayrıca unutkanlık, odaklanma sorunları, dikkat dağınıklığı gibi durumlarda bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi için de MCV değerlerinin incelenmesi faydalı olmaktadır.

Tablo 4.8 Hastaların karşılaştırmalı MCV değerleri

Aileler	Hastalar	MCV değerleri (fL) – (80,0-100,0)
F1	Zekiya Abed	78,4
	Somiya Abood	78,6
	Mayson Abood	82,4
	Enas Abood	83,5
F2	Nagam Hatem	86,5
	Safana Nafeya	85,8
	Sama Nafeya	87,2
	Shaden Nafeya	73,1

MCV değerlerine bakıldığında bazı hastalar için oranlar referans aralığında değildir. F1 ailesinden Zekiya Abed ve Somiya Abood eşik değerinin altında sonuç vermiştir. F2 ailesinden ise Shaden Nafeya referans aralığının altında sonuç vermiştir. Oranların düşüklüğü kendi başına bir anlam ifade etmemekle beraber doktor kontrolü gerekmektedir.

Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), eritrosit hücrelerindeki hemoglobin miktarı hakkında bilgi vermektedir.

Tablo 4.9 Hastaların karşılaştırmalı MCH değerleri

Aileler	Hastalar	MCH değerleri (pg) – (27,0-34,0)
F1	Zekiya Abed	23,5
	Somiya Abood	23,6
	Mayson Abood	25,3
	Enas Abood	26,2
F2	Nagam Hatem	26,5
	Safana Nafeya	26,9
	Sama Nafeya	27,9
	Shaden Nafeya	22,2

Tablo 4.9 da incelenen ve karşılaştırılan MCH değerleri her iki aile üyeleri içinde düşük oranları içermekte ve belirlenen referans aralığının altında kalmıştır. Düşük MCH kırmızı kan hücrelerinde düşük miktarda hemoglobin olduğu anlamına gelirken, bu durum hastaların vücutlarında kırmızı kan hücresinin üretiminde veya vücuttaki demir oranında bir eksiklik olduğunu gösterebilir.

Tablo 4.10 Hastaların karşılaştırmalı MCHC değerleri

Aileler	Hastalar	MCHC değerleri (g/dL)–(32,0-36,0)
F1	Zekiya Abed	29,9
	Somiya Abood	30,0
	Mayson Abood	30,7
	Enas Abood	31,3
F2	Nagam Hatem	30,6
	Safana Nafeya	31,3
	Sama Nafeya	32,0
	Shaden Nafeya	30,4

Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonunu (MCHC), kırmızı kan hücre indeksi olmasıyla beraber kırmızı kan hücrelerindeki hemoglobin konsantrasyonun tahmin edilmesine katkısı olan bir belirteçtir. Tablo 4.10 incelendiğinde F1 ailesinden F1a dışındaki hastaların sonuçları normal referans aralığındadır. Zekiya Abed için

hemoglobin konsantrasyonu düşük sonuç vermiştir. F2 ailesine bakıldığında bütün sonuçların istenen refrans aralığında olduğu görülmüştür.

Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW-CV/RDW-SD; RDW), kırmızı hücre dağılım genişliği ve kırmızı kan hücrelerinin hacmi ve büyüklüğünün ölçümünü göstermektedir. Genç ve olgunlaşmamış kırmızı kan hücreleri, olgun kırmızı kan hücrelerinden daha geniştir. Alyuvarların hacimsel değişimlerini tespit etmek için RDW-SD (Standart Sapma) ve RDW-CV (varyasyon katsayısı) adlı iki farklı test uygulanmaktadır. RDW-SD, sadece alyuvarların kandaki genişlik değerini, RDW-CV, standart sapmayla alyuvarların hacmini ölçen MCV değeriyle birlikte değerlendirilmektedir.

Tablo 4.11 Hastaların karşılaştırmalı RDW-CV/RDW-SD değerleri

Aileler	Hastalar	RDW-CV (%)-(11,0-16,0)	RDW-SD (fL)-(35,0-56,0)
F1	Zekiya Abed	15,7	43,1
	Somiya Abood	17,6	48,3
	Mayson Abood	14,4	41,6
	Enas Abood	14,6	42,7
F2	Nagam Hatem	15,9	47,6
	Safana Nafeya	13,9	41,2
	Sama Nafeya	13,3	40,3
	Shaden Nafeya	16,0	40,5

Sonuçlara bakıldığında F1 ailesinden Somiya Abood üst eşik değerini geçerek yüksek konsantrasyon göstermiştir. Ancak bu sonuç tek başına anlamlı değildir. Genellikle RDW değerleri MCV sonuçları ile beraber değerlendirilmektedir (Küçük, 2022). Bu değerlendirme sırasıyla:

- RDW-CV düşük- MCV yüksek ise Makrositik anemi,
- RDW-CV düşük- MCV düşük ise Mikrositik anemi,
- Normal RDW-CV- MCV düşük ise Hemoglobin E hastalığı ya da kronik anemi,
- Normal RDW-CV-MCV yüksek ise Aplastik anemi, kronik karaciğer hastalığı ya da kemoterapi,

- e) RDW-CV yüksek-MCV normal ise Orak hücre anemisi, demir eksikliği anemisi, karaciğer hastalığı,
- f) RDW-CV yüksek- MCV düşük ise Orak hücre anemisi, demir eksikliği anemisi,
- g) RDW-CV yüksek- MCV yüksek ise folik asit eksikliği, B12 Eksikliği, Hemolitik anemi, Miyelodisplastik sendrom (kemik iliği hastalığı), kronik karaciğer hastalığı olarak sıralanabilir.

Bu kriterler dikkate alındığında; Zekiya Abed ve Shaden Nafeya için ‘c’ yani hemoglobin E hastalığı ya da kronik anemi, Somiya Abood için bu ‘f’ yani orak hücre anemisi, demir eksikliği anemisi esas alınabilir sonucuna varılabilir. Kırmızı kan hücrelerinin boyutları arasındaki farklılığın çok olması RDW-CV değerinin yüksek çıkması vitamin eksikliğinden kaynaklı olabileceği gibi kanser rahatsızlığı için de değerlerin yüksek çıkmasında etkili olabilmektedir. RDW-SD değerleri yorumlandığında ise bütün hastalar için normal değerde olduğu sonucuna varılmaktadır.

Tablo 4.12 Hastaların karşılaştırmalı PLT değerleri

Aileler		Hastalar	PLT değerleri ($10^9/L$)-(150-450)
F1	F1a	Zekiya Abed	280
	F1b	Somiya Abood	385
	F1c	Mayson Abood	242
	F1e	Enas Abood	236
F2	F2a	Nagam Hatem	340
	F2b	Safana Nafeya	346
	F2c	Sama Nafeya	335
	F2e	Shaden Nafeya	320

Platelet/trombosit (PLT), kanın pıhtılaşmasında önemli bir rol üstlenen hücre pulcuklarını tanımlar. Akyuvar ve alyuvar hücrelerinden daha küçük bir yapıya sahip olan bu trombosit sayıları kan tahlili ile saptanabilmektedir. Vücuttaki kanamayı durdurmada pıhtı oluşumuna yardımcı olan küçük renksiz kan hücreleridir. Kan

damarlarından biri hasar gördüğünde, trombositler hasarı onarmak için pıhtı oluşturlar.

Tablo 4.12'ye incelendiğinde elde edilen bütün verilerin belirlenen referans aralığında olduğu görülmüştür. Grafik eğrilerinde F1a için ilk pik seviyesi 5 ile 10 fL de elde edilmiştir. Daha sonra eğri 20 ve 30 fL arasında 0 noktasına yaklaşmış ancak 30 fL den bir anda ikinci pik değerini veren 40 fL basamağında ilk pik seviyesine yaklaşmıştır (Şekil 3.3). İlk pik değeri ikinci pik değerinden bir tık daha yüksek görülmüştür. F1b için ise F1a hastasında olduğu gibi aynı sonuçlar elde edilmiştir. İlk pik değeri 5 ile 10 fL civarında iken ikinci piki 40 fL de vermiştir ve ilk pik değeri ikinci pik değerinden biraz yüksek görülmüştür (Şekil 3.6). F1c için ise durum biraz farklıdır; ilk pik değeri 5 ile 10 fL de ve yüksek seviyede elde edilirken, ikinci pik değeri yine 40 fL de oluşmuştur ancak seviyesi oldukça düşüktür. İlk pik seviyesi ile arasında çok fark olduğu görülmektedir. Kuvvetli pik elde edilememiştir (Şekil 3.9). F1e numunesi de F1c numunesi ile benzer pik vermiştir (Şekil 3.12). Tablo 4.12'ye bakıldığında da iki hasta içinde PLT değerinin F1 ailesindeki sonuçlara göre düşük değerler de olduğu görülmektedir. F2 ailesinin PLT grafiklerinde; F2a için ilk pik değerini 10 fL'ye yakın olduğunu ve yüksek seviyede pik yaptığı görülmüştür. Pik en yüksek seviyesine ulaştıktan sonra 20 ve 30 fL arasında 0 değerine yaklaşmıştır. Daha sonra ikinci pik seviyesi, ilk pik seviyesine göre oldukça düşük olmasına rağmen 40 fL olarak ölçülmüştür (Şekil 3.15). F2b numunesi de benzer şekilde F2a ile aynı değerlerde pik değerlerini göstermiştir. Tablo 4.12'de F2b, F2a'ya göre daha yüksek bir PLT değeri ölçülmüş olsa da grafikler benzer görülmüştür (Şekil 3.18). F2c numunesinin ilk pik seviyesi 10 fL civarında ölçülmüş ve yüksek seviyede pik eğrisi oluşturmuştur. F2a ve F2b numunelerinde olduğu gibi 20 ile 30 fL arasında 0 fL değerine düşmüş ancak sonrasında 40 fL düşük seviyede de olsa 0 fL'den yüksek pik eğrisi vermiştir (Şekil 3.21). İlk pik seviyesi ile ikinci pik seviyesi arasında fark olduğu görülmüştür. F2e numunesinin grafiğinde ise F1 ailesine benzer sonuçlar görülmektedir. İlk pik oluşturduğu değer 10 fL civarında iken ikinci pik seviyesi 40 fL de oluşmuştur ve ilk pik seviyesine yakın yükseklikte bir sonuç vermiştir (Şekil 3.24). Tablo 4.12'ye bakıldığında F2 ailesi içinde en düşük PLT değerini veren hasta olduğu göz önüne alındığında oluşturulan ikinci pik seviyelerinin diğer hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), kan testlerinde bakılarak hastalıkların araştırılmasında kullanılan kullanılmaktadır.

Tablo 4.13 Hastaların karşılaştırmalı MVP değerleri

Aileler	Hastalar	MVP değerleri (fL) - (6,5-12,0)
F1	Zekiya Abed	9,4
	Somiya Abood	9,8
	Mayson Abood	9,5
	Enas Abood	10,1
F2	Nagam Hatem	8,8
	Safana Nafeya	8,7
	Sama Nafeya	8,4
	Shaden Nafeya	8,3

Tablo 4.13'e göre elde edilen bütün verilerin belirlenen referans aralığında olduğu görülmüştür. Sonuç olarak 8 hasta içinde ortalama trombosit hacimlerinin beklenen aralıkta olduğunu ve değerlerin bir sorun oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Trombosit dağılım genişliği (PDW), pıhtılaşma olayında görevli olan küçük ve renksiz trombositlerin dağılım genişliğini ifade etmektedir. Çalışma sonuçları incelendiğinde her iki ailedeki sekiz hasta için de trombosit dağılım genişliğinin risk teşkil etmediği görülmektedir. Elde edilen bütün sonuçların kabul edilen referans aralığında olduğu ve platelet hücrelerinin dağılım genişliğinde herhangi bir problem olmadığı tespit edilmiştir.

Prokalsitonin miktarı (PCT), sağlıklı insanlarda seviyesinin ölçülemeyecek kadar düşüktür. Vücutta konumlanan enfeksiyonların ya da hastalıkların doku deformesine izin vermesi sonucunda tiroit bezindeki C hücreleri başta olmak üzere akciğer ve karaciğer gibi organların nöroendokrin dokusu tarafından hızlıca tedarik edilen bir maddedir.

Tablo 4.14 Hastaların karşılaştırmalı PDW değerleri

Aileler	Hastalar	PDW değerleri (15,0-17,0)
F1	Zekiya Abed	16,6
	Somiya Abood	16,2
	Mayson Abood	16,7
	Enas Abood	16,6
F2	Nagam Hatem	16,0
	Safana Nafeya	15,9
	Sama Nafeya	16,0
	Shaden Nafeya	15,9

Bakteriyel enfeksiyonların ve bakteriyel olmayan enfeksiyonların birbirinden ayırt edilmesi adına gerçekleştirilen PCT analizi, kandaki prokalsitonin miktarının ölçümü için kullanılmaktadır.

Tablo 4.15 Hastaların karşılaştırmalı PCT değerleri

Aileler	Hastalar	PCT değerleri (mL/L)- (1,08-2,82)
F1	Zekiya Abed	2,63
	Somiya Abood	3,77
	Mayson Abood	2,30
	Enas Abood	2,38
F2	Nagam Hatem	2,99
	Safana Nafeya	3,00
	Sama Nafeya	2,80
	Shaden Nafeya	2,64

Yapılan incelemede F1 ailesinden Somiya Abood belirlenen referans aralığının çok üstünde bir sonuç vermiştir. F2 ailesinden ise Nagam Hatem ve Safana Nafeya da referans üst eşiği geçmiştir. PCT yüksekliği, vücutta bakteriyel kaynaklı enfeksiyon varlığını göstermektedir. Ancak PCT analiz sonuçları, prokalsitonin miktarının hangi

rahatsızlığa bağlı olarak arttığının göstergesi olmadığını ifade etmek gerekmektedir. Bu nedenle PCT sonuçlarıyla birlikte klinik bulgular da oldukça önem arz etmektedir. Genellikle PCT'nin yanında CRP testi de yapılmaktadır. Bu çalışmada yapılan CRP testi sonucuna bakıldığında (Tablo 3.9), Somiya Abood eşik değerinden oldukça yüksek sonuç göstermiştir. Nagam Hatem ve Safana Nafeya ise referans aralığında sonuç vermiştir. Burda riskli olan hasta Somiya Abood olduğunu ve vücutta bakteriyel enfeksiyonun yayılmış olabileceğini göstermektedir. Diğer hastaların ise normal sonuç verdiği görülmektedir.

Trombosit-büyük hücre sayısı (P-LCC)/trombosit-büyük hücre oranı (P-LCR) incelendiğinde P-LCC değerinin sadece Somiya Abood referans eşik değerinden yüksek olduğu görülmektedir. P-LCR değeri ise bütün hastalar için uygun değerlerde ölçülmüştür.

Tablo 4.16 Hastaların karşılaştırmalı P-LCC/P-LCR değerleri

Aileler	Hastalar	P-LCC (10⁹/L)–(30-90)	P-LCR (%)–(11,0-45,0)
F1	Zekiya Abed	72	25,9
	Somiya Abood	103	26,8
	Mayson Abood	63	26,2
	Enas Abood	68	28,6
F2	Nagam Hatem	64	18,9
	Safana Nafeya	66	19,0
	Sama Nafeya	56	16,0
	Shaden Nafeya	55	17,2

Felluce şehrindeki meme kanserine yakalanan bu 8 kadın hasta için incelenen ESR, CRP, LDH, CEA, E2, CA15-3 ve progesteron değerleri Tablo 4.17’de verilmiştir. Sedimentasyon hızı (ESR), inflamasyon varlığında bazı protein yapıları, kırmızı kan hücreleri ile buluşur ve eritrositlerin çok daha hızlı çökmesine neden olur. Basit ama oldukça önemli bir kan testi olan sedimentasyon hızı ile iltihapların varlığı, otoimmün

rahatsızlıklar veya kanserli dokulara dair önemli fikirler vermektedir. Lupus gibi otoimmün hastalıklarda, artriti de içeren iltihaplı hastalıklarda, belirli kanserlerde bu oran yükselebilir.

Tablo 6.17 Hastaların karşılaştırmalı ESR değerleri

Test/Numune	F1a	F1b	F1c	F1e	F2a	F2b	F2c	F2e
ESR (1-20 mm/h)	35	35	40	5	20	25	10	20
CRP (0-6 mg/L)	27,16	12,35	10,56	2,37	3,42	3,66	0,45	0,90
LDH (90-220 U/L)	215,7	170	216	211,7	223,4	247,9	267,9	258,3
CEA (0-2,50 ng/mL)	3,82	2,33	1,10	1,26	1,96	1,19	1,41	1,33
Progesteron (<1 ng/mL)	0,087	3,95	0,050	0,141	0,050	0,144	0,160	0,173
E2 (45-400 pg/mL)	146,7	235,6	102,7	163,2	202,8	185,4	175,3	110,4
CA15-3 (<30 U/mL)	32,52	22,37	12,58	11,14	11,76	22,64	19,24	10,99

Tablo 4.17'ye bakıldığından ESR değerleri için F1 ailesinde Enas Abood dışındaki hastaların referans aralığının üstünde olduğu görülmektedir. F2 ailesinde ise sadece Safana Nafeya için yüksek sonuç elde edilmiştir.

Sedimentasyon, bir test tüpündeki kırmızı kan hücrelerinin tüpün dibine çöküş süreci olduğundan iltihaplanma arttıkça sedimentasyon oranı artmaktadır. Buna göre sonuçları; yüksek çökme oranı, daha fazla hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilirken, sedimentasyon düşüklüğünü hastalığın daha az aktif olmasıyla ilişkilendirebilir.

CRP (C-reaktif protein) karaciğerde üretilen bir proteindir. Serum CRP konsantrasyonunun artması, vücut ısısının yükselmesi ve akyuvar sayısının artması yanıtın bir parçasıdır. Sağlıklı kişilerde serum CRP (C-reaktif protein) konsantrasyonları çok düşüktür. 0 ile 6 mg/L olması gereken değer F1 ailesinde sadece Enas Abood için normal çıkmıştır. Diğer aile fertleri için sonuçlar oldukça yüksek bulunmuştur (Tablo 4.17). CRP değerinin ESR değeri ile birlikte değerlendirilmesi

daha doğru sonuç verecektir. CRP değerleri yüksek çıkan hastaların ESR değerlerinin de yüksek sonuç verdiği görülmektedir. Vücutta gelişen tümör hücreleri ile mücadelede iltihaplanma gelişmesi sebebiyle kanser hastalığında CRP yüksekliği tespit edilebilir ancak bu durum net değildir. Bunun sebebi ise altında yatan malignitenin hali hazırda hepatositlerden CRP sentezini arttırdığıdır. Özel olarak yaygın ve metastatik çerçevede malign kitlelerin genelinde akut faz cevabı olarak CRP değeri fazla çıkmaktadır (Weinstein vd., 1984). Bu durum yine de hastaların kontrol altında olması gerektiğini göstermektedir. F2 aile fertleri incelendiğinde ise CRP değerlerinin normal aralıkta olduğu saptanmıştır.

Laktat dehidrogenaz (LDH), vücudun hemen her hücre ve dokusunda bulunan enzimdir. LDH enziminde oluşan total aktivite yüksekliği, vücutta oluşan doku hasarlanması ya da hücre yıkımının varlığını işaret etmektedir. Bunun sebebi, oluşan hasarlanma ya da yıkım sırasında hücrelerden salınan bol miktardaki LDH enziminin kana karışmasıdır. LDH enzim aktivitesinin yüksek konsantrasyonda bulunduğu bu dokulardan herhangi birinin enflamasyonu yani iltihap veya tahribatı hallerinde kandaki LDH değeri yükselir. Yine bazı kanserler, karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığı gibi ilerleyici rahatsızlıkları takip etmek için de kullanılmaktadır. 8 hasta içerisinde ölçülen LDH enzim seviyeleri F1 ailesi için belirlenen aralıklarda elde edilmiştir. F2 ailesi için ise bütün aile bireylerinde enzim seviyeleri referans değer aralığının üzerinde saptanmıştır (Tablo 4.17). Enzim seviyelerinin yüksek çıkması başlı başına bir durumun varlığını oluşturmamaktadır. Ancak LDH enzimlerinin yüksekliğini daha öncede belirttiğimiz gibi vücutta herhangi bir dokunun yıkımı veya iltihaplanmasıyla ilişkilendirilebilir. Hastaların bu incelemelerini meme kanseri üzerine yaptığımızdan dolayı oranların yüksek çıkması olasıdır durum olarak değerlendirilmiştir.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) testi, belirli kanserler için, kanser tanısı almış hastaların takibine yardımcı olmak için kullanılan bir kan testi türüdür. CEA testi sonucu elde edilen oranlar kanserli hastanın tedavi süreci veya tedavi sonrasında ya da tedaviye başlamadan önceki dönem hakkında bize bilgiler vermektedir. Çünkü CEA antijeni kanserli hastalar tarafından fazlaca üretilen bir makromoleküldür. Meme kanserinin izlemine CEA antijen seviyeleri önemlidir.

F1 ailesi için F1a (Zekiya Abed) CEA antijen testinde olması gereken aralığa göre yüksek sonuç göstermiştir (Tablo 4.17). F2 ailesinde bütün fertlerin normal değer gösterdiği saptanmıştır. Meme kanserinde CEA antijeninin yanında CA15-3 de tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. CEA antijeninin F1a bireyi için yüksek çıkması hastanın kanser olduğu teşhisini koymak için yeterli olmadığını ancak BRCA geni barındırma potansiyelinin yüksek olduğu değerlendirilmiştir. Çünkü kızı Mayson Abood'un meme kanserine yakalanmış ve atlatmış olduğunu anamnezi mevcuttur. Mayson Abood'a anneden gen aktarımı olmuş olabilir ancak bu durum PCR test sonuçlarıyla beraber değerlendirilmesi gereklidir.

Meme kanseri tümörlerinin birçok progesteron reseptörleri vardır ve bu tümörler hormona bağımlıdır. Tümörlerin büyümesi reseptörler tarafından desteklenmektedir. Yani progesteron seviyelerinin yüksekliği meme kanseri teşhisini doğrulamaktadır. Tablo 4.17'de görüldüğü gibi progesteron seviyesi F1 ailesinde F1b (Somiya Abood) için belirlenen değerin üstünde izlenirken, diğer hastalar ve F2 ailesi için normal aralıkta seyretmiştir. Hormon seviyesinin yüksek çıkmasıyla, meme kanseri hastalığının risk seviyesi F1b için yüksek değerlendirilmiştir. Yapılan yorumlar sonuçların bir neticesi olup değerlendirmeler analiz değerleri bazında alınmıştır.

E2 hormonu temel olarak kadınlarda, kadınsal özellikler ve cinsel işlevlerden sorumlu bir hormondur. Kadın vücudunda gelişebilecek kadın kanser türlerinin tümünde E2 hormonu önemli bir katkıya sahiptir. E2 hormon seviyelerinin yüksek çıkması progesteron hormon seviyeleri gibi kanser ile ilişkilendirilebilmektedir. Seviyeler aşırı derecede yüksekse, rahim ve meme kanseri ile kardiyovasküler hastalık riskini artırabilmektedir. Tablo 4.17'de verilen E2 hormon testi sonuçlarında, F1 ve F2 aileleri için belirlenen referans değer aralığında olduğu saptanmıştır. Değerlere göre her bir hastanın hormon seviyelerinin normal düzeyde olduğunu görülmüştür.

Kanser antijeni olan CA15-3 antijeni tümör belirteci olarak işlev görmekte ve meme kanserinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Normal göğüs hücreleri tarafından üretilen bir proteindir. Kan dolaşımına girerek kanser seyrini takipte yararlı bir tümör belirtecine dönüşmektedir. Erken teşhiste ve metastatik süreçte olan meme kanserinde

CA15-3 antijen seviyeleri yükselmektedir. Elde edilen bulgulara göre tüm hastalar için değerlendirildiğinde; olması gereken referans değer aralığını aşarak yüksek sonuç veren F1 ailesinden F1a yani Zekiya Abed olduğu, diğer aile bireylerinin ve F2 aile üyelerinin test sonuçlarına bakıldığında normal aralıkta değerlerde olduğu tespit edilmiştir. CA15-3 antijen seviyeleri 7 hasta için normal 1 hasta için yüksek değerdedir ve o 1 hastanın diğerlerine göre meme kanseri izlemine dikkat edilmesi gerektiği değerlendirilmiştir.

Yapılan incelemeler sonucunda elde edilen sonuçların büyük çoğunluğunun birbirine yakın olduğu görülmüştür. Aileler arasındaki benzer sonuçların meme kanserinin genetik rolünün olabileceğini açıkça göstermektedir. Ailedeki meme kanseri vakaları aynı aileye mensup olan bireylerin sonuçlarını etkileyebilmektedir. BRCA1 ve BRCA2 genleri bu konuda önemli rol oynamaktadır. Sonuçlar hastaların çoğunun bakteriyel enfeksiyona yakalanmış olabileceğini ve vitamin değerlerinin de düşük olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde hastanın regl döneminde olması da değerleri etkileyebilmektedir. Önemli bir husus olarak tümör belirteçlerinin kendi başlarına hastanın meme kanserinde pozitif veya negatif vaka olduğunu göstermediğinin unutulmaması gerekir. Sonuçlarının normal düzeyde olması da aynı şekilde kanser veya nüksünün ortadan kalktığı anlamına gelmemektedir. Ancak ailede meme kanseri öyküsü olduğu için hastaların sürekli kontrol edilmesi gerekmektedir. Tümör belirteçlerinden CEA analiz sonucunun tüm kanser hastalarında yüksek çıkabileceği ancak CA15-3 analizinin meme kanserli hastalarda yüksek çıkabileceğini de göz ardı etmemek gerekir. Bu değerlendirmeye göre F1 ailesinden F1a'nın meme kanseri olup olmadığı yargısına kesin şekilde ulaşılamamaktadır ancak semptom izlenmemesi kanser olmayacağını veya oluşmayacağını göstermemektedir. Ailesindeki bireylerin sonuçları da kendi sonuçlarına yakınlık göstermektedir. F1c hastanın da hikayesin de meme kanserine yakalanmış ve atlatmış olduğu görüldüğünde sonuçlara ve genetik yatkınlık faktöründe göz önüne alınarak, meme kanserinin kızlarına annesinden nüksetmiş olabileceği göz önüne alınmalıdır. F1c ve F1a hastalarının bazı analiz sonuçlarının normal değer aralıklarında olduğu da görülmüştür ancak sonuçların normalliği kanserin ekarte edildiğini göstermemektedir. F2 ailesinde ise F2a bireyinin annesinin meme kanseri hastası olduğu bilinmektedir. F1 ailesinde, bireylerinin bazı sonuçlarının normal çıktığı gibi F2 ailesinin bireylerinin de bazı analiz sonuçları

normal çıkarken bazıları yüksek çıkmıştır. Ancak sonuçların değişkenliği veya normal düzeyde olması kanseri veya nüksünü yok etmemektedir. Bundan dolayı meme kanserli veya ailede meme kanseri öyküsü olan kadınların veya hastaların sürekli kontrol altında bulunması gerektiğini değerlendirilmiştir.

Bu 8 hastanın yaş kriterleri de dikkate alınıp sonuçlar incelendiğinde en genç yaştaki hastanın 10 yaşında en yaşlı hastanın ise 65 yaşında olduğu görülmektedir. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde yaş farklarının dikkate alınması gerekmektedir. Çünkü meme kanserinin ortaya çıkması veya nüksetmesinin yapılan araştırmalarda 45 yaşında ve üzerindeki kadın vakalarda daha sık olabildiği tespit edilmiştir. 20 yaş altındaki hastaların sonuçları analiz edildiğinde 18 yaşındaki F2b ve 10 yaşındaki F2e hastalarının tümör belirteçlerinden ESR ve LDH modül sonuçlarının yüksek çıktığı görülmüştür. 14 yaşındaki F2c hastasının ise kimyasal testlerden LDH enzimi yüksek çıkmıştır. 20 yaş altı hastaların hemogram sonuçlarına bakıldığında ise F2b hastasında RBC ve PCT seviyerleri yüksek sonuç verirken, MCH ve MCHC seviyeleri düşük sonuç vermiştir. F2c hastası için ise bütün hemogram sonuçlarının normal değerlerde olduğu tespit edilmiştir. 10 yaşındaki F2e hastası için ise HGB, MCV, MCH ve MCHC seviyelerinin düşük değerlerde olduğu tespit edilmiştir. Bu oranların tek başına kanser tanısı için yeterli olmadığına karar verilmiştir ancak kişilerin anneannesinin meme kanseri olduğu göz önüne alındığında, 20 yaş altındaki bu hastaların ilerleyen yaşlarda meme kanserine yakalanma riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu nedenlerle periyodik kontrollerin aksatılmadan doktor gözetiminde izlenmeleri gerektiğinin sonucuna varılmıştır.

BRCA1-ex10a amplifikasyonunda 1'den 8'e kadar olan kuyucuklardaki DNA örneklerinin hepsinin yaklaşık olarak 935 baz çiftine ve bütün örneklerin yaklaşık olarak aynı uzunluklara ve molekül ağırlıklarına sahip olduğu görülmektedir. 100bp de ise yine örnekler tam belirgin olmasa da görülmektedir. Bu sonuç bütün DNA örneklerinin katot uçtan anot uca kadar düzgünce yürüdüğünü göstermektedir. Ancak belirgin DNA baz çiftleri 935bp'de görülmüştür. BRCA1-ex10b amplifikasyon sonucunda da benzer durum görülmektedir. 1'den 8'e kadar olan kuyucuklardaki DNA örneklerinin hepsinin yaklaşık olarak 987 baz çiftine ve bütün örneklerin yaklaşık olarak aynı uzunluklara ve molekül ağırlıklarına sahip olduğu saptanmıştır. 100bp de

ise örnekler çok silik olmasına rağmen hafif belirginlik göstermektedir. Bu sonuç bütün DNA örneklerinin katot uçtan anot uca kadar düzgünce yürüdüğünü ancak belirgin DNA baz çiftlerinin 987bp’de saptandığı görülmüştür. Her iki PCR amplifikasyon sonuçları da 8 hastadan alınan DNA örneklerinin birbirine yakın baz çiftine sahip olduğunu, benzer molekül uzunluk ve ağırlıklarına sahip olduğunu ve bütün örneklerden başarılı sonuç alındığını göstermektedir.

Meme kanserli Iraklı deneklerde yedi SNP’nin (rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979 ve rs2053655843) belirgin bir yaygınlık gösterdiği bulunmuştur. Halihazırda tanımlanmış SNP’lerin her birinin, meme kanserinin başlangıcı ve gelişimi ile olası etkileşiminin doğasını değerlendirmek için ayrı ayrı gösterilmiştir. 8 örnek için 7 SNP Sanger dizisi ile sekanslama yapılmıştır. Bu analiz BRCA1 geni ID: 672 ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 6.24’de açıkça belirtilmiştir.

Tablo 4.18 BRCA1 ve SNP'ler ile Sanger dizileme sonuçları

BRCA1Gene ID: 672							
SNP'ler	rs16941	rs786203979	rs2053655843	rs799917	rs778359104	rs1799950	rs55906931
Wild	TT	TT	TT	GG	TT	AA	TT
Varyosyon	T>C	T>G	T>G	G>A	T>G	A>G	T>C
Örnekler							
1	TT	TG	TG	GG	W	A	Y
2	TT	TG	TG	GG	W	A	T
3	TC	TG	TT	GA	W	A	T
4	TC	TG	TT	GA	W	A	T
5	CC	TG	TT	AA	G	A	T
6	TC	TG	TT	GA	W	R	T
7	TC	TG	TG	GA	W	R	T
8	TC	TT	TG	GA	G	R	T

Çalışmada ilk tanımlanan SNP c.3113A>T (rs16941) olmuş, biriken toplam frekansı, C aleli için %32 olarak belirlenmiştir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16941>). Bu değişken, 1038 pozisyonunda (p.Gln1038Gly) Gln'nin Gly ile yer değiştirmesini indüklemesi nedeniyle bir yanlış anlama etkisine sahiptir. c.3113A>T (rs16941) varyantı ile artan meme kanseri riski arasındaki ilişki hakkında çelişkili veriler vardır (Ghafouri-Fard vd., 2018). c.3113A>T varyantı, potansiyel olarak zararlı olarak tanımlanan BRCA1 genindeki birçok mutasyondan biridir (Lindor vd., 2012). Çalışmalar, bu değişkene sahip bireylerin, olmayanlara göre meme kanseri geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Xu vd., 2018). Çok sayıda çalışma, BRCA1 genindeki rs16941 varyantı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Aşkenazi olmayan Arjantin popülasyonunda, bu hatalı SNP'nin meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Solano vd., 2012). rs16941 varyantı, meme kanseri hastalarında sıklıkla diğer patojenik SNP'lerden ayrılmıştır ve daha yüksek diferansiye tümörlerle bir ilişki sunan özel patolojik özelliklere sahip olduğu görülmüştür (%83, P = 0.000) (Pilato vd., 2011). Bu SNP, Malezya'da meme kanseri hastalarında da saptanmıştır (Balraj vd., 2002). BRCA1/2 mutasyon testi, BRCA1'de, atıfta bulunulan rs16941 (Tedaldi vd., 2014) dahil olmak üzere evrensel mutasyon veritabanına dayalı olarak polimorfizmler olarak sınıflandırılan birkaç varyant saptanmıştır. Ailesel meme kanseri olan bir grup İspanyol kadında BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarının sıklığını incelenen bir çalışmada rs16941 varyantının çalışma popülasyonunda tanımlanan en yaygın BRCA1 mutasyonlarından biri olduğunu ve bu varyantın taşıyıcılarının, taşıyıcı olmayanlara kıyasla meme kanseri geliştirme riskinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür (Díez vd.i 2013). BRCA1 rs16941 SNP, meme kanserli kadınlarda meme kanseri olmayan kadınlara göre hücre başına ortalama kırılma sayısı ile 0,009'luk p değerleri ile anlamlı bir ilişkiye sahiptir (Ricks-Santi vd., 2011). Burkina-Faso'daki genetik test çalışması, meme kanseri olduğundan şüphelenilen meme nodülleri olan kadınlarda diğer BRCA1 ve BRCA2 SNP'ler arasında BRCA1 SNP rs16941'i tanımlamıştır. rs16941 de dahil olmak üzere tanımlanan varyantlar, ailede meme kanseri öyküsü olan meme veya yumurtalık kanserinin iyi huylu tümörlerinde yaygın olarak bulunmuştur (Sagna vd., 2019). SNP aynı zamanda 1399 Amerikalı kadın üzerinde yürütülen bir araştırmadaki vakalarda kontralateral meme kanseri riski ile anlamlı bir ilişki göstermediği de bildirilmiştir (Figueiredo vd., 2011). Ayrıca, bu hatalı SNP'nin etkisinin, yaygın olarak bulunan hesaplama araçları aracılığıyla

kodlanmış protein üzerinde nötr olduğu tahmin edilmektedir (Borg vd., 2010; Cox vd., 2011; Turkovic vd., 2010). Oysa diğer çalışmalar, bu SNP'deki varyasyonun kodlanmış protein üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmıştır (Won vd., 2008). Bu tartışmalı veriler nedeniyle, SNP'nin katıldığı metabolik yolak üzerindeki etkisinde yaptığı modeli değerlendirmek zor olabilir. rs16941 varyantının nötr ve anlamlı olmayan etkisini gösteren el yazmalarının sayısı, patogenez ile ilişkisini iddia edilenden daha fazla bulunmuştur (Abkevich vd., 2004). Bu çalışmalar, BRCA1 genindeki c.3113A>T varyantının, özellikle belirli popülasyonlarda artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Artan riskin büyüklüğünün çalışma popülasyonuna ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebileceğini belirtmekte fayda vardır. Meme kanserinden elde edilen verilerin dışında, rs16941'in 1,16 olasılık oranı (OR) ve 0,005 P değeri ile papiller tiroid karsinomu için bir risk aleli olduğu bulunmuştur (Wojcicka vd., 2014). Ayrıca, bu SNP'nin Mısırlı hastalardaki glioblastoma (Nageeb vd., 2022), Amerikalı hastalardaki kolorektal tümörler (Dominguez-Valentin vd., 2018) ve Çin vakalarındaki papilloma karsinomu (Cheng vd., 2016) gibi başka hastalıkların başlangıcı ile de ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmada ayrıca rs799917 SNP tanımlanmıştır. Bu SNP'nin biriken toplam frekansı, referans G aleli için %65 ve A aleli için %35 iken, C alelinin frekansı yoktur. Daha önce sözü edilen SNP durumunda olduğu gibi, bu varyant Pro'nun 871 konumunda Arg ile yer değiştirmesini indüklemesinden dolayı bir yanlış anlama etkisine sahiptir (p.Pro871Arg). rs799917 SNP'nin artmış meme kanseri riski ile anlamlı ilişkisini gösteren değişken veriler vardır (Nicoloso vd., 2010). 799917 rs'nin meme kanseri riskindeki potansiyel ilişkisi, Polonyalı kadınlardan oluşan 600 meme kanseri hastasından oluşan bir popülasyonda değerlendirilmiştir. 799917 rs dahil olmak üzere dört SNP ile meme kanseri riski arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar belirlenmiş ve BRCA1-L alelinin meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (OR %95 GA 1.24-1.71, $p < .0001$) (Smolarz vd., 2019). Sri Lankalı kadınlar üzerinde yürütülen başka bir çalışmada, BRCA1:rs799917'nin G alelinin, 50 ila 59 yaşları arasındaki meme kanseri başlangıç yaşı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Sirisena vd., 2018), bu da bu SNP'nin erken meme kanseri için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. BRCA1 rs799917 AA genotipine sahip kadınların, GG'ye sahip olanlardan ($\%26,4 \pm 10,1$, $p = 0,02$) daha yüksek DNA onarım

uç birleştirme kapasitesi ($\%35,1 \pm 9,2$) gösterdiği başka bir çalışmada bildirilmiştir (Wu vd., 2017). rs799917T aleli, artan meme kanseri ilerleme riski ve kısalmış ilerlemesiz hayatta kalma süresi (PFS) ile önemli ölçüde ilişkili görülmüştür (Shi vd., 2013). Başka bir çalışmada, rs799917 SNP'nin T alelinin varlığı, Kafkas kökenli insanlarda, özellikle ailede hastalık öyküsü olmayanlarda (sporadik form) meme kanseri gelişme olasılığının artmasıyla bağlantılıdır (Nicoloso vd., 2010). rs799917'nin olası zararlı etkisini tahmin etmek için kullanılan değişken in silico araçları aracılığıyla, bu SNP'nin kodlanmış protein üzerindeki nötr etkisinden dolayı iyi huylu bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (Carvalho vd., 2020). Burkina-Faso'da yürütülen bu çalışmada, 799917 rs, ağırlıklı olarak iyi huylu meme veya yumurtalık kanseri tümörleri ve ailede meme kanseri öyküsü olan kişilerde bulunmuştur (Sagna vd., 2019). Aksine, 799917 rs ile meme kanseri riski arasında genel bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Etnik kökene göre yapılan alt grup analizi ayrıca Asyalılar veya Kafkasyalılar'da 799917 rs ile meme kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koyulmuştur. rs799917'nin BRCA1 polimorfizmlerinin meme kanseri riski ile anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını bulmuşlardır (Yang vd., 2019). rs799917 SNP ile meme kanseri arasındaki ilişkinin önemi tartışmalı bir konudur. Örneğin, bir çalışma 799917 rs'nin artmış meme kanseri riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterirken (Huo vd., 2009), Suudi Arabistan'da 100 hastadan oluşan bir grupta 799917 rs ve meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Hasan vd., 2013). Bu nedenle, BRCA1 geninin bu genetik varyasyonlarının transkripsiyon sonrası regülasyonunda ve meme kanseri riskinde rol oynayıp oynamadığı hala net değildir. Meme kanseri ile daha önce belirtilen ilişkinin yanı sıra, rs799917 SNP, diğer tümörlerle de ilişkilendirilmiştir. Etnik Han Çin popülasyonunun Liaoning Eyaletinde, BRCA1 geni içindeki rs799917 SNP'deki T alelinin varlığı, akciğer kanseri gelişme riskinin azalmasıyla bağlantılı gibi görünmektedir, bu da hastalığa karşı koruyucu bir faktör olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir (Liu vd., 2021). Çin Han popülasyonunda yapılan başka bir araştırma, rs799917 CT genotipine sahip bireylerin mide kanseri riskini önemli ölçüde artırdığını bulmuştur. rs799917 CC genotipine sahip olanlar, rs799917 TT genotipine sahip olanlara kıyasla daha da yüksek bir riske sahiptir (Wang vd., 2015). Bu SNP'nin kolorektal kanserli hastalarda baskın bir şekilde var olduğu bulunmuştur (Dominguez-Valentin vd., 2018). BRCA1 rs799917'nin, kemoterapi yanıtı ve küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların

sağkalımı ile anlamlı bir ilişki sergilediği bildirilmiştir (Lee vd., 2013). Asya popülasyonları arasında, rs799917 polimorfizminin, alt grup analizlerinin ortaya koyduğu gibi, bir veya daha fazla genetik modelde serviks kanseri, özofageal skuamöz hücreli karsinom (ESCC), mide kanseri ve Hodgkin olmayan lenfoma riskini potansiyel olarak azaltabileceği bulunmuştur (Xu vd., 2018). BRCA1 genetik varyantı rs799917'yi de taşıyan, BMI'si 25 veya daha yüksek olan kadınlarda, kadınlara kıyasla Hodgkin dışı lenfoma gelişme riski önemli ölçüde artmıştır.

Çalışmada üçüncü tanımlanan SNP, rs1799950 olmuştur. Bu SNP'nin biriken toplam frekansı, C aleli için %32 olarak belirlenmiştir. Bahsedilen önceki iki yanlış anlamlı SNP'de olduğu gibi, bu değişken ayrıca 356 konumunda (p.Gln356Leu) Gln'nin Leu ile yer değiştirmesi nedeniyle bir yanlış anlamlı etkiye sahiptir. Bu SNP, meme kanseri vakalarında ortak bir varlık sergilediği tanımlanan BRCA1 gen varyantlarından biridir (Turkovic vd., 2010). rs1799950 varyantı ile artan meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi açıklayan çeşitli çelişkili veriler vardır. rs1799950'nin T alelinin, ailesinde hastalık öyküsü olan kadınlarda 1,4 kat artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Rebbeck vd., 2011). rs1799950 SNP'nin bir haplotipinin taşıyıcılarının, ortak haplotipe sahip olanlara kıyasla östrojen tedavisi kullanımından sonra meme kanseri geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu belirlenmiştir (Marie-Genica, 2010). Bu BRCA1 SNP OR primer meme kanseri vakalarında homozigotlar arasında önemli ölçüde artmıştır (Johnson vd., 2007). Bu veriler, meme kanseri hastalarında kontrollerden farklı bir rs1799950 SNP genotip dağılımının tanımlanmasıyla da desteklenmiştir, bu SNP'nin meme kanseri gelişimine karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir (Dunning vd., 1997). Ayrıca, çoklu çalışmaların analizi, homozigot ve resesif modellerde 1799950 rs'nin Kafkas popülasyonlarında meme kanseri riskini azaltabileceğini göstermiştir (Xu vd., 2018). Bununla birlikte, 1799950 rs ile sporadik meme kanseri arasında çok az ilişki buldukları veya hiç ilişki bulamadıkları için bazı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Latin Amerikalı hastalarda bu SNP ile sporadik meme kanseri arasında zayıf bir ilişki kanıtı bulunmuştur (Brignoni vd., 2020). Ancak, 179 vaka ve 209 kontrolden oluşan bir popülasyonda SNP ile meme kanseri arasında uygulanabilir herhangi bir doğrudan veya dolaylı bağlantı bulunamamıştır (Cappetta vd., 2015). Karşı meme kanseri (n=705) veya tek taraflı meme kanseri (n=1398) olan genç kadın popülasyonu üzerinde yapılan bir başka çalışma, bu SNP'nin meme kanseri

riskini etkilemediğini göstermiştir (Borg vd., 2010). Ayrıca, rs1799950'nin BRCA2 mutasyonu taşıyıcıları arasında meme kanseri riskini değiştirmede bulunmuştur (Antonis vd., 2007). Ailesinde meme ve/veya yumurtalık kanseri öyküsü olan 194 kadın üzerinde yürütülen bir çalışmada, rs1799950 SNP polimorfizminin her iki kanser riskinin artmasını açıklayamadığı belirtilmiştir (Dombernowsky vd., 2009). Ancak rs1799950 SNP, üçlü negatif meme kanseri olan seçilmemiş hastalarda bilinmeyen bir önem sergileyen bu SNP'ler arasında listelenmiştir (Rummel vd., 2013).

Meme kanseri dışında, BRCA1 geninin rs1799950 varyantı, diğer varyantlarla birlikte glioblastomalı beş Mısırlı hastada bulunmuş, bu varyantların bağlantı dengesizliği durumundadır ve bireyleri kansere yatkınlılaşmada rol oynayabileceği ihtimali değerlendirilmiştir (Nageeb vd., 2022). Ayrıca, bu SNP ile yumurtalık kanseri gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Smolarz vd., 2019). rs1799950 karakterizasyonunun kemosensitiviteyi ve yumurtalık karsinomu geliştirme eğilimini belirtmek için kullanılabileceği gösterilmiştir (Hollis vd., 2018). Bu SNP ayrıca ailesel kolorektal kanseri olan Norveçli bireylerde bulunan ana germ hattı varyantları arasında listelenmiştir (Dominguez-Valentin vd., 2018). Prostat kanseri riski yüksek olan birçok ailenin rs1799950 taşıdığı bulunmuştur (Zuhlke vd., 2004), çünkü bu SNP'nin minör alelinin prostat kanseri gelişme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Douglas vd., 2007). Diferansiye tiroid kanserli hastalarda A31875G'nin AG/GG genotipine sahip olmak, çoklu primer tümörlere sahip olma riskinde %69'luk bir azalma ile bağlantılıdır (Xu vd., 2012).

rs1799950 için yapılan hesaplamalı analizler, bu SNP'nin BRCA1 geninin işlevsel bir alanında konumlanmadığını ve in silico algoritmalar tarafından nötr olarak değerlendirildiğini bulmuştur (Cox vd., 2011). Yapılan çalışmalar, BRCA1 genindeki rs1799950 SNP'nin meme kanseri riskinde bariz bir rol oynayabileceğini öne sürerken, bu SNP ile hastalık arasındaki ilişki açık olmaktan uzaktır. Bu karmaşıklık nedeniyle, 1799950 rs ile meme kanseri riski arasındaki ilişki hakkındaki bilgilerin günümüzde eksik olduğu değerlendirilmiştir.

Çalışmada tanımlanan dördüncü SNP, rs55906931 olu bu SNP'nin biriken toplam frekansı, referans A aleli için yaklaşık %999 ve alternatif G aleli için yaklaşık 0,0001 olarak belirlenmiştir. Alternatif G alelinin çok düşük oluşumu nedeniyle, rs55906931 SNP'yi meme kanseri veya diğer hastalıklarla ilişkilendiren sınırlı miktarda araştırma vardır. Daha önce belirtilen yanlış anlamlı SNP'lere benzer şekilde, rs55906931 varyantı da Phe'yi 486 konumunda (p.Phe486Ile) Leu ile değiştirerek bir yanlış algılama etkisine neden olur. Bir çalışma, bu SNP'nin proteinin yapısı ve dolayısıyla işlevi üzerinde bir etki üretebileceğini öne sürmüştür (Augello vd., 2006). rs55906931 SNP, meme kanseri bilgi merkezinde bildirildiği üzere en yaygın on iki değişken arasında listelenmiş (Lee vd., 2008) olsa da, daha az sayıda literatür bu SNP'yi meme kanseri ile ilişkisi açısından tartışmıştır. Ancak, bu SNP'nin klinik önemi bilinmeyen BRCA1 gen SNP'lerinde listelendiği sonucuna varılmıştır (Díez vd., 2003; Judkins vd., 2005). Ayrıca, rs55906931'in muhtemelen nötr olduğu veya çok az klinik öneme sahip olduğu bulunmuştur (Abkevich vd., 2004). Bu SNP'nin değişken etnik kökenlerde nötr veya patojenik olarak sınıflandırılmayacağı sonucuna varılsa da (Spurdle vd., 2008), BRCA1 yanlış anlamlı varyantlarının birlikte ortaya çıkışı ve evrimsel koruma analizi, rs55906931'i nötr/düşük klinik önem olarak sınıflandırılmıştır (Judkins vd. 2005; Tavtigian vd. 2006). Araştırılan Aşkenaz Arjantinli olmayan popülasyonun 94/137 meme-yumurtalık vakasında (Solano vd., 2012), bu SNP, bir haplotip oluşturmak için diğer iki yanlış anlamlı değişkenle birlikte kalıtılmıştır (Tavtigian vd., 2006). Öngörülen nötr sonuçları nedeniyle (Judkins vd., 2005), 276 meme/yumurtalık kanseri ailesine ait 276 bireyden oluşan bir İtalyan popülasyonunda bu SNP için hiçbir patojenite tanımlanmamıştır (Caligo vd., 2009). Buna göre, bu varyantın klinik önemi hakkındaki anlayışımızın sürekli olarak geliştiği açıktır. BRCA1 geninin bazı mutasyonlarının açık patojenik etkileri olsa da, rs55906931 SNP gibi diğerleri, klinik önemlerini belirlemek için hala incelenmektedir.

Çalışmada tanımlanan beşinci SNP rs778359104 olup, bu SNP'nin biriken toplam frekansı, referans A aleli için yaklaşık 0,99993 ve alternatif G aleli için yaklaşık 0,00007 olarak tespit edilmiştir. GenBank NM_007298.3'e göre bu SNP, BRCA1 geninin (c.787+23T>C) intron dizilerinde bulunur. NP_009225.1'e dayalı olarak, rs778359104 SNP, meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini izoformu 1'in 270. pozisyonunda (p.His270Gln) His'in Gln ile yer değiştirmesi nedeniyle yanlış anlam

etkisine sahip BRCA1 geninin kodlama dizilerine dayanmaktadır. Son derece düşük polimorfizm sıklığı nedeniyle, bu SNP hakkında literatür eksiktir. Bununla birlikte, bu SNP ilk olarak 2017’de meme-yumurtalık kanseri ailesel duyarlılığı ile ilişkisi açısından muhtemelen iyi huylu bir SNP olarak ClinVar veri tabanına kaydedilmiştir (ClinVar: SCV000578316.2). Bu SNP, BRCA1 geninde alternatif eklemeye neden olan bir intron varyantı izoformu olarak bırakılmıştır. 2021’de bu SNP, sağlanmayan alel kökenleri nedeniyle habis tümör gelişimine ilişkin klinik önemi bilinmeyen bir SNP olarak kaydedilmiştir (ClinVar: SCV003455788.1). 2022’de aynı SNP, kalıtsal meme-yumurtalık kanseri sendromu (ClinVar: SCV001550785.1) ile ilişkisi açısından aynı olası iyi huylu sonuçlarla ClinVar’da yeniden biriktirilmiştir. Bununla birlikte, bu SNP’nin malign meme kanseri gelişimindeki klinik önemini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmada belirlenen altıncı SNP rs786203979 olup bu SNP’nin biriken toplam frekansı, referans T aleli için yaklaşık %100 ve alternatif A aleli için yaklaşık %0 olarak belirlenmiştir. GenBank NM_007298.3’e göre bu SNP, BRCA1 geninin (c.788-1408A>T) bir intron sekansında bulunur. NP_009225.1’e dayalı olarak, rs786203979 SNP, meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini izoform 1 proteininin 1031 (p.Ile1031Phe) konumunda Ile’nin Phe ile yer değiştirmesi nedeniyle yanlış anlam etkisine sahip BRCA1 geninin kodlama dizilerine dayanmaktadır. Son derece düşük polimorfizm sıklığı (veya hiç olmaması) nedeniyle, bu SNP hakkında mevcut literatür eksiktir. Diğer BRCA1 tabanlı SNP’ler arasında, bu SNP ilk olarak 2018’de kalıtsal meme-yumurtalık kanseri ailesel duyarlılığı ile ilişkisi açısından belirsiz etkileri olan bir varyant olarak ClinVar veri tabanına kaydedilmiştir. Ancak, bu birikim için bilinen bir ClinVar erişim numarası sağlanmamıştır. 2022’de aynı SNP, kalıtsal kansere yatkınlık sendromu ile ilişkisi açısından aynı belirsiz klinik öneme sahip olarak ClinVar’da yeniden biriktirilmiştir. Benzer şekilde, bu ifade için bilinen bir ClinVar erişim numarası sağlanmamıştır. Her iki ClinVar biriktirme durumunda da bu SNP, ClinVar’da Ile1031Phe’nin yanlış anlamalı amino asit ikamesi olarak kaydedilmiştir. Bununla birlikte, bu tek nükleotid polimorfizminin (SNP) meme kanserinin ilerlemesindeki klinik önemini belirlemek için daha fazla çalışma gereklidir.

Çalışmada en son tanımlanan SNP rs2053655843 olup, dbSNP veritabanında bu SNP için herhangi bir frekans tanımlanmamıştır. GenBank NM_007298.3'e göre bu SNP, BRCA1 geninin (c.788-1482A>T) intron dizilerinde bulunur. NP_009225.1'e dayalı olarak, rs2053655843 SNP, meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini izoformunun 1006 (p. His1006Leu) pozisyonunda His'in Leu ile yer değiştirmesi nedeniyle yanlış anlam etkisine sahip BRCA1 geninin kodlama dizilerine dayanır. 1 protein Bilinen herhangi bir polimorfizm sıklığının olmaması nedeniyle, bu SNP hakkında mevcut literatür eksiktir. Bu SNP, yakın zamanda ClinVar veri tabanına, 2021'de kalıtsal meme-yumurtalık sendromuyla ilişkisi açısından belirsiz etkileri olan bir varyant olarak kaydedilmiştir. Ancak, bu biriktirme için bilinen bir ClinVar erişim numarası sağlanmamıştır. Bu ClinVar biriktirme durumunda, bu SNP, p.His1006Pro'nun hatalı bir amino asit ikamesi olarak kaydedilmiştir. Bu SNP'nin meme kanserinin başlangıcında ve gelişimindeki klinik önemini belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- ✓ BRCA1 geninde tanımlanan rs16941 SNP, meme kanseri riski ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve çeşitli popülasyonlarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu hatalı SNP'nin kodlanmış protein üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar zararlı bir etkisi olabileceğini öne sürerken, diğerleri nötr olabileceğini öne sürmektedir.
- ✓ BRCA1 geninde tanımlanan rs799917 SNP, çeşitli çalışmalarda meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişkinin önemi tartışmalıdır. Ek olarak, bu SNP, hem bir risk faktörü hem de koruyucu bir faktör olarak diğer kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir.
- ✓ BRCA1 geninde tanımlanan rs1799950 SNP, artan meme kanseri riski ile çelişkili ve karmaşık ilişkilere sahiptir.
- ✓ Tespit edilen BRCA1 missense rs55906931 SNP, alternatif G alelinin çok düşük bir oluşumuna sahiptir ve onu meme kanseri veya başka herhangi bir hastalıkla ilişkilendiren sınırlı araştırma vardır. Göğüs kanseri bilgi çekirdeğindeki en yaygın on iki varyantta listelenmesine rağmen, bu SNP'nin çeşitli popülasyonlarda nötr veya çok az klinik öneme sahip olduğu bulunmuştur.

- ✓ Tespit edilen BRCA1 rs778359104, BRCA1 geninin kodlama dizilerinde yer alan nadir hatalı SNP'dir. Başlangıçta, BRCA1 geninde alternatif birleştirme üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olması muhtemel iyi huylu bir SNP olarak depolanmıştır ve daha sonra, bilinmeyen klinik öneme sahip olarak yeniden depolanmıştır.
- ✓ Tespit edilen BRCA1 rs786203979, BRCA1 kodlu protein üzerinde yanlış bir etki ile BRCA1 geninin kodlama dizilerinde yer alan nadir bir SNP'dir. Çok düşük polimorfizm sıklığı veya hiç olmaması nedeniyle bu SNP hakkında literatür eksikliği vardır.
- ✓ Çalışmada en son tanımlanan SNP, BRCA1 kodlu protein üzerinde yanlış bir etki ile BRCA1 geninin kodlama dizilerinde yer alan nadir bir SNP olan rs2053655843 olarak gerçekleşmiştir. Bu SNP'nin sıklığı bilinmemektedir ve nadir görülmesi nedeniyle klinik önemi hakkında yeterli literatür bulunmamaktadır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya çapında milyonlarca kadını etkileyen bir hastalık olan meme kanseri, Orta Doğu'da önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu bölgede meme kanseri insidansının yüksek olmasının sebepleri karmaşıktır. Orta Doğu'da meme kanseri prevalansı endişe vericidir ve tüm kanser vakalarının %30'dan fazlası bu hastalıkla ilişkilidir. Durum, farkındalık eksikliği ve tarama programlarına sınırlı erişim dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle birleşmektedir.

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar da meme kanseri gelişme riskini artırabilir. Çok sayıda çalışma, BRCA1 mutasyonları ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Orta Doğu'daki meme kanseri hastalarında BRCA1 mutasyonlarının prevalansı birkaç popülasyonda incelenmiştir. BRCA1 mutasyonları, yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir ve bu mutasyonların prevalansı, farklı etnik ve coğrafi popülasyonlar arasında değişebilir. Bununla birlikte, Orta Doğu popülasyonunda BRCA1 mutasyonlarının yaygınlığı hakkında birkaç çalışma rapor edilmiştir ve bu, Irak'taki yaygınlık hakkında bir fikir verebilir.

Bu çalışmada ise örneklerin izole edildiği bölgeden dolayı hasta alımında küçük örneklem boyutları ve potansiyel seçim yanlılığı dahil olmak üzere sınırlamaları olduğuna dikkate almak gerekir. Dahil edilen popülasyonun daha geniş bir coğrafi dağılımını içerecek şekilde Irak'ın diğer uzak bölgelerinden meme kanseri hastalarında BRCA1 mutasyonlarının prevalansını doğru bir şekilde belirlemek için daha çeşitli popülasyonlarla daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Meme kanseri hastalarında belirlenen BRCA1 mutasyonları prevalansı nedeniyle, ailesinde meme kanseri öyküsü olan, özellikle Irak kökenli kadınlar için genetik testler önerilebilir.

BRCA1 geninde tanımlanan rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979 ve rs2053655843 SNP'leri meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilse de, bu SNP ile meme kanseri riski arasındaki ilişki karmaşık ve çok faktörlü olmaya devam etmektedir. rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979 ve rs2053655843 varyantlarına sahip olmanın bir kişinin meme kanseri olacağının göstergesi değildir. Aile öyküsü, yaş ve

yaşam tarzı gibi diğer birçok faktör de bireyin riskini etkileyebilir. Çalışma sonuçlarının bazıları, tanımlanmış SNP'ler ile meme kanseri arasında bir bağlantı olduğunu gösterse de, bütün olarak ele alındığında bir bağlantı olmayabileceği düşünülmektedir.

Çalışma sonucunda nihai olarak bir kişinin rs16941, rs799917, rs1799950, rs55906931, rs778359104, rs786203979 ve rs2053655843 varyantlarına sahip olması durumunda, daha sık meme kanseri taramasından geçmesi ve/veya profilaktik cerrahi veya kemoprevensiyon gibi koruyucu önlemleri alması önerilmektedir. Bu yıkıcı hastalığa ve onun altında yatan genetik mekanizmalara ilişkin anlayışımızı geliştirmek için, büyük ölçekli popülasyonlar üzerinde araştırmalar yaparak meme kanseri riskinde tanımlanan SNP'lerin rolünü tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abkevich, V., Zharkikh, A., Deffenbaugh, A. M., Frank, D., Chen, Y., Shattuck, D., et al. (2004). Analysis of missense variation in human BRCA1 in the context of interspecific sequence variation. *Journal of Medical Genetics*, 41, 492-507.
- Abulkhair, O., Al Balwi, M., Makram, O., Alsubaie, L., Faris, M., Shehata, H., et al. (2018). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among high-risk Saudi patients with breast cancer. *Journal of Global Oncology*, 4, 18.
- Acar, U. (2017). Elazığ İli Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde Çalışan Hemşirelerin Meme Kanseri Konusunda Bilgi ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi*. Elazığ.
- Açıkgöz, A. (2010). Meme ve serviks kanseri risk düzeyleri ve erken tanı hizmetleri kullanımı ilişkisi. *Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*. İzmir.
- Agrawal, S. & Eng, C. (2006). Differential expression of novel naturally occurring splice variants of PTEN and their functional consequences in Cowden syndrome and sporadic breast cancer. *Human Molecular Genetics*, 15(5), 777-787.
- Ahmed, M., & Rahman, N. (2006). ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene*, 25(43), 5906-5911.
- Aksan, H. (2019). İdiyopatik granümatöz mastit ve meme kanserinin ayırıcı tanı ve prognozunda non-invaziv biyobelirteç olarak dolaşımdaki mikrorna-155, let-7c, mikrorna-21 düzeylerinin belirlenmesi. *Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi*. İstanbul
- Al-Azri, M., Al-Rasbi, K., Al-Hinai, M., Davidson, R., & Al-Maniri, A. (2014). Awareness of risk factors for cancer among Omani adults-a community based study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 5401-5407.
- Al-Khatib, S. M., Abdo, N., Al-Eitan, L. N., Al-Mistarehi, A. H. W., Zahran, D. J., Al Ajlouni, M., et al. (2020). The impact of the genetic polymorphism in DNA repair pathways on increased risk of glioblastoma multiforme in the Arab Jordanian population: a case-control study. *The Application of Clinical Genetics*, 115-141.
- Allen, N. E., Beral, V., & Casabonne, D. (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(5), 296-305.
- Almutlaq, B. A., Almuazzi, R. F., Almuhayfir, A. A., Alfouzan, A. M., Alshammari, B. T., Al Anzi, H. S., et al. (2017). Breast cancer in Saudi Arabia and its possible risk factors. *Journal of Cancer Policy*, 12, 83-92.

- ACS (American Cancer Society), (2010). How is breast cancer found? 2010_ <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/OverviewGuide/breast-canceroverviewdiagnosed>
- ACS (American Cancer Society), (2015). Breast Cancer. <http://www.cancer.org/>
- ACS (American Cancer Society), 2017. American cancer society recommendations for early breast cancer detection in womwn without breast symptoms. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydel etion/breast-cancer-early-deletion-ac-recs>.
- ACS (American Cancer Society), (2018). Breast Cancer Facts and Figures.
- Anderson, B. O., Bevers, T. B., & Carlson, R. W. (2016). Clinical breast examination and breast cancer screening guideline. *JAMA*, 315(13), 1403-1404.
- Anderson, D. E. (1971). Some characteristics of familial breast cancer. *Cancer*, 28, 1500-1504.
- Anderson, D. E. (1972). A genetic study of human breast cancer. *J. Nat/Cancer Inst.*, 48, 1029-1034.
- Angahar, L. T. (2017). An overview of breast cancer epidemiology, risk factors, pathophysiology, and cancer risks reduction. *MOJ Biology and Medicine*, 1(4), 92-96.
- Antoniou, A. C., Sinilnikova, O. M., Simard, J., Léoné, M., Dumont, M., Neuhausen, S. L., Struwing, J. P., Stoppa-Lyonnet, D., Barjhoux, L., Hughes, D.J., Coupier, I., et al. (2007). RAD51 135G→C Modifies Breast Cancer Risk among BRCA2 Mutation Carriers: Results from a Combined Analysis of 19 Studies. *The American Journal of Human Genetics*, 81(6), 0–1200. doi:10.1086/522611
- Armstrong, K., Moye, E., Williams, S., Berlin, J. A., & Reynolds, E. E. (2007). Screening mammography in women 40 to 49 years of age: A systematic review for the American College of Physicians. *Annal International Medicine*, 146, 516-526.
- Arnold, M., Freisling, H., Stolzenberg-Solomon, R. (2016). Overweight duration in older adults and cancer risk: a study of cohorts in Europe and the United States. *Europe of Journal Epidemiolgy*, 31.
- Arthur, R., Wang, Y., Ye, K., Glass, A. G., Ginsberg, M., Loudig, O., et al. (2017). Association between lifestyle, menstrual/reproductive history, and histological factors and risk of breast cancer in women biopsied for benign breast disease. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165, 623–631.
- Aşçı, D. (2011). Isparta yöresindeki meme kanseri vakalarında sitogenetik bulgular. *Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta*.

- Augello, C., Bruno, L., Bazan, V., Calò, V., Agnese, V., Corsale, S., et al. (2006). Y179C, F486L and N550H are BRCA1 variants that may be associated with breast cancer in a Sicilian family: results of a 5-year GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale) prospective study. *Annals of Oncology*, 17, 30-33.
- Aydiner, A., Topu, E., Dinçer, M., & Özmen, V. (2006). *Meme Kanseri, Onkoloji El Kitabı*, Aydiner, A. ve Topuz, E. (Ed), İstanbul, Turgut Yayıncılık.
- Aydıntuğ, S. (2014). Meme Kanserinde Erken Tanı. *Sürekli Eğitim Tıp Dergisi*, 13(6), 226.
- Balraj, P., Khoo, A. S. B., Volpi, L., Tan, J., Nair, S., & Abdullah, H. (2002). Mutation analysis of the BRCA1 gene in Malaysian breast cancer patients. *Singapore Medical Journal*, 43, 194-201.
- Banin, S., Moyal, L., Shieh, S. Y., Taya, Y., Anderson, C. W., & Chessa, L. (1998). Enhanced Phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science*, 281, 1674-1677.
- Borg, Å., Haile, R. W., Malone, K. E., Capanu, M., Diep, A., Törngren, T., et al. (2010). Characterization of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations and variants of unknown clinical significance in unilateral and bilateral breast cancer: the WECARE study. *Human Mutations*, 31, E1200–1240.
- Boyages, J. (2017). Radiation therapy and early breast cancer: Current controversies. *Medical Journal*, 207(5), 216-222
- Brignoni, L., Cappetta, M., Colistro, V., Sans, M., Artagaveytia, N., Bonilla, C., et al. (2020). Genomic diversity in sporadic breast cancer in a Latin American population. *Genes*, 11, 1272.
- Broca, P. P. (1986). *Traitedes Tumeurs*, Vol. I. Paris, P. Asselin, 80.
- Burton, R., & Bell, R. (2013). The Global Challenge of Reducing Breast Cancer Mortality. *The Oncologist*, 18(11), 1200-1202.
- Caligo, M. A., Bonatti, F., Guidugli, L., Aretini, P., & Galli, A. (2009). A yeast recombination assay to characterize human BRCA1 missense variants of unknown pathological significance. *Human Mutations*, 30, 123-133.
- Can, G. (2014). *Onkolojik Hastalıklar Ve Hemşirelik Bakımı*. 1. Baskı, İstanbul, 50. Yıl Yayınları, 365-411.
- UKCR (Cancer Research United Kingdom). (2014). Definite breast cancer risks. Available at: [http:// www. Cancerresearchuk.org/about-cancer/type/breast-cancer/about/risks/definite-breast-cancer-risks#history](http://www.Cancerresearchuk.org/about-cancer/type/breast-cancer/about/risks/definite-breast-cancer-risks#history).
- Cappetta, M., Berdasco, M., Hochmann, J., Bonilla, C., Sans, M., Hidalgo, P. C., et al. (2015). Effect of genetic ancestry on leukocyte global DNA methylation in cancer patients. *BMC Cancer*, 15,1-8.

- Carvalho, D. C. S. S., Cury, N.M., Brotto, D. B., De Araujo, L. F., Rosa, R. C. A., Texeira, L. A., et al. (2020). Germline variants in DNA repair genes associated with hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Analysis of a 21 gene panel in the Brazilian population. *BMC Medical Genomics*, 13, 1-24.
- CDC (ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi) (2018). https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.html
- Chen, Y., Zheng, T., Lan, Q., Kim, C., Qin, Q., Foss, F., et al. (2013). Polymorphisms in DNA repair pathway genes, body mass index, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *American Journal of Hematology*, 88, 606–611.
- Cheng, Z., Yang, W., Guo, J., Luo, N., Chen, L., Xie, Y., et al. (2016). Genetic landscape of a case of extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma. *Oncology Letters*, 12, 2395-2402.
- Childers, C. P., Childers, K. K., Maggard-Gibbons, M., & Macinko, J. (2017). National estimates of genetic testing in women with a history of breast or ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 3800.
- Chlebowski, R. T. (2013). Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *Breast*, 22(Suppl 2), 30-37.
- Cintolo-Gonzalez, J. A., Braun, D., Blackford, A. L., Mazzola, E., Acar, A., & Plichta, J. K. (2017). Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation and clinical applications. *Breast Cancer Research Treatment*, 164(2), 263-284.
- Cobain, E. F., Merajver, S. D., & Milliron, K. J., (2016). Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Seminars in Oncology Journal by Elsevier*, 43, 528-535.
- Cooper, G. M. (2004). *The Cell: A Molecular Approach*. Third Edition. p. 657
- Cox, D. G., Simard, J., Sinnett, D., Hamdi, Y., Soucy, P., Ouimet, M., et al. (2011). Common variants of the BRCA1 wild-type allele modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Human Molecular Genetics*, 20, 4732–4747.
- Craft M. (2009). *Management of Clients With Breast Disorders*. Black, J.M, Hawks, J. (Eds.). *Medical-Surgical Nursing Clinical Management for Positive Outcomes*. 8th ed. Saunders, United States of America, 941-971.
- Dalay, N., & Buyru, N. (2015). *Kanser Biyolojisi*. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 7-17.
- Daly, M. B., Pal, T., Berry, M. P., Buys, S. S., Dickson, P., Domchek, S. M., et al. (2021). Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19, 77-102.

- David, M. & Eddy, M. D. (1989). Screening for Breast Cancer. *Annals of Internal Medicine*, 111, 389-399.
- Demirkazık, F. B. (2014). Yüksek Riskli Kadınlara Yaklaşım: Risk Nedir? Nasıl Hesaplanır? Yüksek Riskte Ne Yapılmalı? *Türk Radyoloji Seminerleri*, 2, 206-216.
- DeSantis, C. E., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Siegel, R. L., Stein, K. D., & Kramer, J. L. (2014). Cancer treatment and survivorship statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 64(4), 252-271.
- Díez, O., Osorio, A., Durán, M., Martinez-Ferrandis, J. I., Hoya, M., Salazar, R., et al. (2003). Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Human Mutation*, 22, 301-312.
- Doğan, L. (2020). Meme kanseri korunma, tarama, tedavi ve izlem klinik rehberi. Meme kanserinde tanı. *Sağlık Bakanlığı*, 169, 42-46.
- Doğan, M., & Bal, Ö. (2020). Meme Kanseri Korunma Tarama, Tanı, Tedavi ve İzlem Klinik Rehberi, Meme Kanserinde Sistemik Tedavi. *Sağlık Bakanlığı* 169, 100-109.
- Dombernowsky, S. L., Weischer, M., Freiberg, J. J., Bojesen, S. E., Tybjærg-Hansen, A., & Nordestgaard, B. G. (2009). Missense polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of breast and ovarian cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18, 2339-2342.
- Domchek, S. M., Friebel, T. M., & Singer, C. F. (2010). Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304(9), 967-975.
- Dominguez-Valentin, M., Nakken, S., Tubeuf, H., Vodak, D., Ekstrøm, P. O., Nissen, A. M., et al. (2018). Identification of genetic variants for clinical management of familial colorectal tumors. *BMC Medical Genetics*, 19, 1-19.
- Douglas, J. A., Levin, A. M., Zuhlke, K. A., Ray, A. M., Johnson, G. R., Lange, E. M., et al. (2007). Common variation in the BRCA1 gene and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 16, 1510-1516.
- Dumalaon-Canaria, J. A., Hutchinson, A. D., Prichard, I., & Wilson, C. (2014). What causes breast cancer? A systematic review of causal attributions among breast cancer survivors and how these compare to expert-endorsed risk factors. *Cancer Causes & Control*, 25, 771-785.
- Dunning, A. M., Chiano, M., Smith, N. R., Dearden, J., Gore, M., Oakes, S., et al. (1997). Common BRCA1 variants and susceptibility to breast and ovarian cancer in the general population. *Human Molecular Genetics*, 6, 285-289.

- Durmuş, T. (2010). Kadın Sağlık Çalışanlarının Meme Kanseri Risk Düzeyi ve Tarama Davranışlarına Yönelik Sağlık İnançlarının Belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi*. Sivas.
- Elmore, J. G. (2005). Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA*, 293(10), 1245-1256.
- Emlik, D. (2020). Meme kanserinden korunma, tarama, tanı, tedavi ve izlem klinik rehberi. *Meme Kanserinde Tanısal Radyolojik Yöntemler*, 169,47-48.
- Everett, A. S., De Los Santos, J. F., & Boggs, D. H. (2018). The evolving role of postmastectomy radiation therapy. *Surgical Clinics of North America*, 98(4), 801-817.
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., & Parkin, D. M. (2004). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *IARC Cancer Base*, 5, 2.
- Ferlay, J., Herry, C., Autier, P., & Sankaranarayanan, R. (2010). Global burden of breast cancer. *Breast Cancer Epidemiology*, DOI 10.1007/978-1-4419-0685-4_1.
- Feuer, E. J., Wun, L. M., Boring, C. C., Flanders, W. D., Timmel, M. J., & Tong, T. (1993). The lifetime risk of develop ing breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 892-897.
- Figueiredo, J. C., Brooks, J. D., Conti, D. V., Poynter, J. N., Teraoka, S. N., Malone, K .E., et al. (2011). Risk of contralateral breast cancer associated with common variants in BRCA1 and BRCA2: potential modifying effect of BRCA1/BRCA2 mutation carrier status. *Breast Cancer Research and Treatment*, 127, 819-829.
- Filippini, S. E. & Vega, A. (2013). Breast cancer genes: Beyond BRCA1 and BRCA2. *Front Biosci*, 18, 1358-1372.
- Finch, A., Beiner, M., & Lubinski, J. (2006). Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA*, 296(2), 185-192.
- Finch, A. P., Lubinski, J., & Møller, P. (2014). Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15), 1547-1553.
- Gaudet, M. M., Gapstur, S. M., Sun, J., Diver, W. R., Hannan, L. M., & Thun, M. J. (2013). Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(8), 515-525.
- Ghafouri-Fard, S., Dianatpour, A., & Faramarzi, S. (2018). Meta-analysis of BRCA1 polymorphisms and breast cancer susceptibility. *Klinicka Onkologie Journal*, 31.
- Gıynaş, N. (2010).Meme kanserinde prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve mamografideki mikrokalsifikasyonların prognostik ve

kemik metastazı gelişimindeki prediktif değerlerin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Konya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya.

- Ginsburg, O., Yip, C., Brooks, A., Cabanes, A., Caleffi, M., Dunstan Yataco, J. A., et al. (2020). Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*, 126, 2379-2393.
- Globocon, (2018). Breast Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20Breast-fact-sheet.pdf>.
- Godet, I., & Gilkes, D. M. (2017). BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, 4.
- Gohagan, J. K., Darby, W. P., Spitznagel, E. L., Monsees, B. S., & Tome, A. E. (1986). Radiogenic breast cancer effects of mammographic screening. *Journal of the National Cancer Institute*, 77, 71-76.
- Gøtzsche, P. C., & Nielsen, M. (2009). *Screening for Breast Cancer with Mammography*. The Cochrane Collaboration. JohnWiley & Sons Ltd.
- Gou, W., Wang, Y., & Zhang, W. (2017). Polymorphism analysis of rs16941 and rs16942 loci of BRCA1 gene Uighur and Han sporadic breast cancer. *Chinese International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 46-50.
- Gürbüz, C. (2005). *Kadınlar İçin Meme Sağlığı Bilgileri*. Birinci Baskı, İstanbul. 1-56.
- Gürsoy, A. A., Mumcu, H. K., Çelik, K. Y., & Bulut, H. K. (2011). Attitude and health beliefs associated with breast cancer screening behaviors among turkish women. *Journal of Transcultural Nursing*, 22(4), 368-375.
- Haberal, A. (2004). Meme ve over kanserlerinde genetik tarama: Yalnız araştırma amaçlı mı yoksa rutin tarama mı olmalıdır? *TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*, 6, 2629.
- Hamajima, N., Hirose, K., & Tajima, K. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal of Cancer*, 87(11), 1234-1245.
- Hasan, T. N., Shafi, G., Syed, N. A., Alsaif, M. A., Alsaif, A. A., & Alshatwi, A. A. (2013). Lack of association of BRCA1 and BRCA2 variants with breast cancer in an ethnic population of Saudi Arabia, an emerging high-risk area. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14, 5671-5674.
- Henderson, B. E., Ross, R., & Bernstein, L. (1988). Estrogens as a cause of human cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Research*, 48, 246-253.

- Heywang-Köbrunner, S., Schreer, & I., Dershaw, D. (2015). Diagnostic breast imaging: Mammography, sonography, magnetic resonance imaging and interventional procedures. *The Journal of Medical Radiation Sciences*, 62(1), 86-87.
- Hoegh, H., McKendry, C. I, Wright, W. E., & Young, J. L. (1992). *Cancer Incidence by Race/Ethnicity California, 1988- 1989*. California Sacramento.
- Hollis, R. L., Meynert, A. M., Churchman, M. R. T., Mackean, M., Nussey, F., et al. (2018). Enhanced response rate to pegylated liposomal doxorubicin in high grade serous ovarian carcinomas harbouring BRCA1 and BRCA2 aberrations. *BMC Cancer*, 18,1-8.
- Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B., & Haris, C. C. (1997) p53 mutations in human cancers. *Science*, 253(5015), 49-53.
- Huo, X., Lu, C., Huang, X., Hu, Z., Jin, G., Ma, H., et al. (2009). Polymorphisms in BRCA1, BRCA1-interacting genes and susceptibility of breast cancer in Chinese women. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 135, 1569–1575.
- Johnson, N., Fletcher, O., Palles, C., Rudd, M., Webb, E., Sellick, G., et al. (2007). Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Human Molecular Genetics*, 16, 1051-1057.
- Joy, J. E., Penhoet, E. E., & Petitti, D. B. (2005). *Saving Women's Lives. Strategies for Improving Breast Cancer Detection and Diagnosis*. Washington (DC). National Academies Press (US).
- Judkins, T., Hendrickson, B. C., Deffenbaugh, A. M., & Scholl, T. (2005). Single nucleotide polymorphisms in clinical genetic testing: the characterization of the clinical significance of genetic variants and their application in clinical research for BRCA1. *Mutation Research: Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 573, 168-179.
- Judkins, T., Hendrickson, B. C., Deffenbaugh, A. M., Eliason, K., Leclair, B., Norton, M. J., et al. (2005). Application of embryonic lethal or other obvious phenotypes to characterize the clinical significance of genetic variants found in trans with known deleterious mutations. *Cancer Research*, 65, 10096-10103.
- Kamps, R., Brandão, R. D., Van den Bosch, B. J., Paulussen, A. D. C., Xanthoulea, S., Blok, M. J., et al. (2017). Next-generation sequencing in oncology: genetic diagnosis, risk prediction and cancer classification. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 308.
- Karayurt, Ö., & Can, G. (2014). *Meme Kanseri. Onkoloji Hemşireliği*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 619-658.
- Kaymakçı, Ş. (2011). *Meme Hastalıkları*. Nobel Kitapevi, 1. Baskı, 973985. Adana.

- Kearney, A. J., & Murray, M. (2009). Breast cancer screening recommendations: Is mammography the only answer? *Journal of Midwifery & Women's Health*, 54(5), 393-400.
- Kelsey, J. L., & Bernstein, L. (1996). Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annual Review Public Health*, 17, 47-67.
- Kelsey, J.L., & Whittemore, A. S. (1994). Epidemiology and primary prevention of cancers of the breast, endometrium, and ovary: A brief overview. *Annual Epidemiology*, 489-495.
- Knobf, M. T., Ferrucci, L. M., Cartmel, B., Jones, B. A., Stevens, D., Smith, M., Salner, A., & Mowad, L. (2012). Needs assessment of cancer survivors in connecticut. *Journal of Cancer Survivorship*, 6(1), 1-10.
- Koca, B. (2010). Kendi kendine meme muayenesini bilmenin kadın sağlığı açısından önemi. *Yeni Tıp Dergisi*, 27, 10-14.
- Koch, L., Jansen, L., Brenner, H., & Arndt, V. (2013). Fear of recurrence and disease progression in long- term (≥ 5 years) cancer survivors a systematic review of quantitative studies. *Psycho-Oncology*, 22(1), 1-11.
- Koçak, S., Çelik, L., Özbaş, S., Dizbay, S. S, Tükün, A., & Yalçın, B. (2011). Meme kanserinde riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon. *Meme Sağlığı Dergisi*, 7(2), 47-67.
- Koçaşlı, S. (2016). Cerrahi girişim sonrası radyoterapi alan erken evre meme kanserli kadınlarda konfor düzeyi. *Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul*.
- Kols, A. (2002). Breast Cancer: Increasing incidence, limited options. *Outlook*, 19(4), 1-8.
- Kossman, D. A., Williams, N. I., Domchek, S. M., Kurzer, M. S., Stopfer, J. E., & Schmitz, K. H. (2011). Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *Journal of Applied Physiology*, 11(6), 1687-1693.
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., & Barnes, D. R. (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, 317(23), 2402-2416.
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., et al. (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, 317, 2402-2416.
- Kutluk, T., & Kars, A. (1992). *Kanser Hakkında Genel Bilgiler*. Sağlık Bakanlığı Kanser ve Savaş Daire Başkanlığı, 1-141, Ankara.
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Benbrahim-Tallaa, L., Bouvard, V., & Bianchini, F. (2015). Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 372(24), 2353-2358.

- Leah, W., Kaitlyn, C., Casey, C., & Adegoke, A. (2018). Bilateral mastectomy for breast cancer prevention. *Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4(4), 555-643.
- Lee, S. C., Jain, P. A., Jethwa, S. C., Tripathy, D., & Yamashita, M. W. (2014). Radiologist's role in breast cancer staging: providing key information for clinicians. *Radiographics*, 34(2), 330-342.
- Lee, S. Y., Kang, H. G., Yoo, S. S., Kang, Y. R., Choi, Y. Y., Lee, W. K., et al. (2013). Polymorphisms in DNA repair and apoptosis-related genes and clinical outcomes of patients with non-small cell lung cancer treated with first-line paclitaxel-cisplatin chemotherapy. *Lung Cancer*, 82, 330-339.
- Lee, T. C., Lee, A. S. G., & Li, K. B. (2008). Incorporating the amino acid properties to predict the significance of missense mutations. *Amino Acids*, 35, 615–626.
- Levy-Lahad, E., & Friedman, E. (2007). Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer*, 96(1), 11-15.
- Lindor, N. M., Guidugli, L., Wang, X., Vallée, M. P., Monteiro, A. N. A., Tavtigian, S., et al. (2012). A review of a multifactorial probability-based model for classification of BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance (VUS). *Human Mutation*, 33, 8-21.
- Liu, D., Gao, Y., Li, L., Chen, H., Bai, L., Qu, Y., et al. (2021). Single nucleotide polymorphisms in breast cancer susceptibility gene 1 are associated with susceptibility to lung cancer. *Oncology Letters*, 21, 1-7.
- Marie-Genica Consortium on Genetic Susceptibility for Menopausal Hormone Therapy Related Breast Cancer Risk. (2010). Polymorphisms in the BRCA1 and ABCB1 genes modulate menopausal hormone therapy associated breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120(3), 727-736. doi:10.1007/s10549-009-0489-8
- Matsumoto, K., & Bay, B. H. (2021). Role of C1QBP/p32 and its therapeutic potential in breast carcinoma and other cancers. *Current Medicinal Chemistry*, 28, 5048-5065.
- Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., Ellis, S., Platte, R., Fineberg, E., et al. (2013). Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute*, 105, 812-822.
- McHenry, K. A. (2015). Breast cancer activism in the United States and the politics of genes. *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics*, 8, 182-200.
- McPherson, K., Steel, C. M., & Dixon, J. M. (2000). ABC of Breast Diseases Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BJM*, 321.

- Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., Harshman, K., & Tavtigian, S. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266(5182), 66-71.
- Mitrunen, K., & Hirvonen, A. (2003). Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutation Research*, 544(1): 9-41.
- Moghadas, S., Grundeken, V., & Janssen, L. A. M. (2018). Performance of BRCA1/2 mutation prediction models in male breast cancer patients. *Clinical Genetic*, 93(1), 52-59.
- Nageeb, A. M., Mohamed, M. M., Ezz El Arab, L. R., Khalifa, M. K., & Swellam, M. (2022). Next generation sequencing of BRCA genes in glioblastoma multiform Egyptian patients: a pilot study. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128, 809-817.
- Narod, S. A. (2005). Clinical implications of the breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Journal of Women's Health*, 1, 27-34.
- Narod, S. A. (2010). BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7, 702-707.
- Neamatzadeh, H., Shiryazdi, S. M., & Kalantar, S. M. (2015). BRCA1 and BRCA2 mutations in Iranian breast cancer patients: A systematic review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 20, 284.
- Newman, B., Austin, M. A., Lee, M., & King, M. C. (1988). Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high risk families. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 85, 1-5.
- Nicholas, L., & Petrakis, M. D. (1977). Genetic factors in the etiology of breast cancer. *Cancer*, 39, 2709-2715.
- Nicoloso, M. S., Sun, H., Spizzo, R., Kim, H., Wickramasinghe, P., Shimizu, M., et al. (2010). Single-nucleotide polymorphisms inside microRNA target sites influence tumor susceptibility. *Cancer Research*, 70, 2789-2798.
- Oesterreich, S., & Fuqua, S. A. (1999). Tumor suppressor genes in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 6(3), 405-419.
- Olçar, Z. (2021). Birinci Derece Yakını Meme Kanseri Olan Kadınların Meme Kanseri Korkusunun Erken Tanı Davranışları Üzerinde Etkisi. *Yüksek lisans tezi, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Gaziantep*.
- Osborne, C., Wilson, P., & Tripathy, D. (2004). Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist*, 9(4), 361-377.
- Özmen, V. (2012). *Erken Evre Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi. Meme Hastalıkları Kitabı*. Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 351-366. Ankara.

- Öztürk, M. (2006). Meme kanserinin genetiği ve risk faktörleri. İÜ. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*, 54, 15-26.
- Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., & Storm, H. (2005). Cancer incidence in five continents. *IARC Cancer Base*, 1(8), 7.
- Paşalak, Ş. İ., & Seven, M. (2017). Onkolojide genetik gelişmeler ve hemşirenin rollerine etkisi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 14(3), 212-217.
- Pike, M. C., Spicer, D. V., Dahmouch, L., Press, M. F. (1993). Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiology Review*, 15, 17-35.
- Pilato, B., Martinucci, M., Danza, K., Pinto, R., Petriella, D., Lacalamita, R., et al. (2011). Mutations and polymorphic BRCA variants transmission in breast cancer familial members. *Breast Cancer Research and Treatment*, 125, 651-657.
- Pizot, C., Boniol, M., & Mullie, P. (2016). Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*, 52, 138-154.
- Polatçı, H. (2015). Mastalji Şikayeti ile Başvuran Hastalarda Mamografi, Meme Ultrasonografi, Patoloji ve Hormon Bulguları (*Tıpta Uzmanlık Tezi*). İzmir: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi.
- Rebbeck, T. R., Mitra, N., Domchek, S. M., Wan, F., Friebe, T. M., Tran, T. V., et al. (2011). Modification of BRCA1-associated breast and ovarian cancer risk by BRCA1-interacting genes. *Cancer Research*, 71, 5792-5805.
- Rızalar, S., & Altay, B. (2010). Meme kanseri olan kadınların erken tanı uygulamaları. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 5(14), 73-87.
- Ricks-Santi, L. J., Sucheston, L. E., Yang, Y., Freudenheim, J. L., Isaacs, C. J., Schwartz, M. D., et al. (2011). Association of Rad51 polymorphism with DNA repair in BRCA1 mutation carriers and sporadic breast cancer risk. *BMC Cancer*, 11, 1-12.
- Roder, D., Houssami, N., Farshid, G. (2008). Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res Treat*, 108, 409-416.
- Rudat, V. (2015). MRI and ultrasonography for assessing multifocal disease and tumor size in breast cancer: Comparison with histopathological results. *The Gulf Journal of Oncology*, 1(17), 65-72.
- Rummel, S., Varner, E., Shriver, C. D., & Ellsworth, R. E. (2013). Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137, 119-125.

- Sadeghi, F., Asgari, M., Matloubi, M., Ranjbar, M., Karkhaneh Yousefi, N., Azari, T., et al. (2020). Molecular contribution of BRCA1 and BRCA2 to genome instability in breast cancer patients: Review of radiosensitivity assays. *Biological Procedures Online*, 22, 1-28.
- Sagna, T., Bonora, E., Ouedraogo, M. N. L., Fusco, D., Zoure, A. A., Bisseye, C., et al. (2019). Identification of BRCA1/2 p. Ser1613Gly, p. Pro871Leu, p. Lys1183Arg, p. Glu1038Gly, p. Ser1140Gly, p. Ala2466Val, p. His2440Arg variants in women under 45 years old with breast nodules suspected of having breast cancer in Burkina Faso. *Biomolecular Concepts*, 10, 120-127.
- Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2019). Türkiye Kanser İstatistikleri 2016, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2016.pdf
- Sağlık Bakanlığı. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/2014RAPOR._uzuuun.pdf.
- Sağlık Bakanlığı. (2017). Kanser taramaları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari>.
- Savage, K. I., & Harkin, D. P. (2015). BRCA 1, a 'complex' protein involved in the maintenance of genomic stability. *FEBS Journal*, 282, 630-646.
- Seçginli, S. (2011). Meme kanseri taraması: Son yenilikler neler? *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 10(2), 1-10.
- Shah, S. K., & Greatrex, K. V. (2005). Current Role of magnetic resonance imaging in breast imaging: A primer for the primary care physician. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 18(6), 478-490.
- Sharif, F., Abshorshori, N., Tahmasebi, S., Hazrati, M., Zare, N., & Masoumi, S. (2010). The effect of peer- led education on the life quality of mastectomy patients referred to breast cancer- clinics in Shiraz-Iran. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 1-74.
- Shi, M., Ma, F., Liu, J., Xing, H., Zhu, H., Yu, J., et al. (2017). A functional BRCA1 coding sequence genetic variant contributes to prognosis of triple-negative breast cancer, especially after radiotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 166, 109-116.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal A. (2017). Cancer Statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7-30.
- Sirisena, N. D., Adeyemo, A., Kuruppu, A. I., Samaranayake, N., & Dissanayake, V. H. W. (2018). Genetic variants associated with clinicopathological profiles in sporadic breast cancer in Sri Lankan women. *Journal of Breast Cancer*, 21, 165-172.

- Smith, A. J., Phipps, W. R., Thomas, W., Schmitz, K. H., & Kurzer, M. S. (2013). The effects of aerobic exercise on estrogen metabolism in health premenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 22(5), 756-764.
- Smith, R. A., Cokkinides, V., Brooks, D., Saslow, D., & Brawley, O. W. (2010). Cancer screening in the United States, 2010. A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *Cancer Journal for Clinicians*, 60, 99-119.
- Smolarz, B., Bryś, M., Forma, E., Zadrożny, M., Bieńkiewicz, J., & Romanowicz, H. (2019). Data on single nucleotide polymorphism of DNA repair genes and breast cancer risk from Poland. *Pathology and Oncology Research*, 25, 1311–1317.
- Smolarz, B., Michalska, M. M., Samulak, D., Romanowicz, H., & Wójcik, L. (2019). Polymorphism of DNA repair genes via homologous recombination (HR) in ovarian cancer. *Pathology and Oncology Research*, 25, 1607-1614.
- Solano, A. R., Aceto, G. M., Delettieres, D., Veschi, S., Neuman, M. I., Alonso, E., et al. (2021). BRCA1 and BRCA2 analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south-American origin. *Springerplus*, 1, 1-10.
- Spurdle, A. B., Lakhani, S. R., Healey, S., Parry, S., Da Silva, L. M., Brinkworth, R. I., et al. (2008). Clinical classification of BRCA1 and BRCA2 DNA sequence variants: the value of cytokeratin profiles and evolutionary analysis-a report from the kConFab Investigators. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 1657-1663.
- Subaşıoğlu, A., Güç, Z. G., Gür, E. Ö., Tekindal, M. A., & Atahan, M. K. (2023). Genetic, surgical and oncological approach to breast cancer, with BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN and TP53 variants. *European Journal of Breast Health*, 19, 1.
- Tai, Y. C., Domchek, S., Parmigiani, G., & Chen, S. (2007). Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(23), 1811–1814.
- Tavtigian, S. V., Deffenbaugh, A. M., Yin, L., Judkins, T., Scholl, T., Samollow, P. B., et al. (2006). Comprehensive statistical study of 452 BRCA1 missense substitutions with classification of eight recurrent substitutions as neutral. *Journal of Medical Genetics*, 43, 295-305.
- Tedaldi, G., Danesi, R., Zampiga, V., Tebaldi, M., Bedei, L., Zoli, W., et al. (2014). First evidence of a large CHEK2 duplication involved in cancer predisposition in an Italian family with hereditary breast cancer. *BMC Cancer*, 14, 1-5.
- Topsakal, Ü. N. (2019). Kadınların Meme Kanseri Tarama Yöntemleri Hakkında Bilgi, Tutum, Davranışları Ve Meme Kanseri Risk Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı*. Konya.
- Turkovic, L., Gurrin, L. C., Bahlo, M., Dite, G. S., Southey, M. C., & Hopper, J. L. (2010). Comparing the frequency of common genetic variants and haplotypes

between carriers and non-carriers of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in Australian women diagnosed with breast cancer before 40 years of age. *BMC Cancer*, 10, 1-7.

Türkiye Kanser Kontrol Planı (2018). 2013-2018 Meme Kanseri Taramaları. http://kanser.gov.tr/Dosya/NCCP_2013-2018.pdf.

IARC (International Agency for Research on Cancer). (2020). <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.

URL-1 http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/kg22_3/9.pdf Erişim Tarihi: 8.03.2022

URL-2, http://www.memeder.org/kkm_nedir.htm Erişim tarihi; 12/02/2022

Var, G. (2016). Sol Meme Kanseri Hastalarının Radyoterapisinde Derin İncirium Tekniği İle Kalp-Akciğer Dozlarının Ve Klinik Pnömoni Oranının Araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*. Edirne.

Wang, K., Xu, L., Pan, L., Xu, K., & Li, G. (2015). The functional BRCA1 rs799917 genetic polymorphism is associated with gastric cancer risk in a Chinese Han population. *Tumor Biology*, 36, 393–397.

Weinstein, P. S., Skinner, M., Sipe, J. D., Lokich, J. J., Zamcheck, N., & Cohen, A. S. (1984). Acute-phase proteins or tumour markers: the role of SAA, SAP, CRP and CEA as indicators of metastasis in a broad spectrum of neoplastic diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*, 19, 193.

Welsh, P. L., & King, M. C. (2001). BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Human Molecular Genetics*, 10(7), 705-713.

WHO. (2018). Breast Cancer: Early diagnosis and screening. <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosiscreening/breast-cancer/en/>

Wingo, P.A., Tong, T., & Bolden, S. (1995). Cancer Statistics. *Cancer Journal Clinic*, 45, 8-30.

Wojcicka, A., Czetwertyńska, M., Świerniak, M., Długosińska, J., Maciąg, M., Czajka, A., et al. (2014). Variants in the ATM-CHEK2-BRCA1 axis determine genetic predisposition and clinical presentation of papillary thyroid carcinoma. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 53, 516-523.

Won, H. H., Kim, H. J., Lee, K. A., & Kim, J. W. (2008). Cataloging coding sequence variations in human genome databases. *PLOS One*, 3, e3575.

Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., & Mangion, J. (1995). Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378(6559), 789-792.

Wu, H. C., Delgado-Cruzata, L., Machella, N., Wang, Q., Santella, R. M., & Terry, M. B. (2013). DNA double-strand break repair genotype and phenotype and

- breast cancer risk within sisters from the New York site of the Breast Cancer Family Registry (BCFR). *Cancer Causes Control*, 24, 2157-2168.
- Xu, G. P., Zhao, Q., Wang, D., Xie, W. Y., Zhang, L. J., Zhou, H., et al. (2018). The association between BRCA1 gene polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. *Oncotarget*, 9, 8681.
- Xu, L., Doan, P. C., Wei, Q., Liu, Y., Li, G., & Sturgis, E. M. (2012). Association of BRCA1 functional single nucleotide polymorphisms with risk of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*, 22, 35-43.
- Yalaza, M., İnan, A., & Bozer, M. (2016). Male Breast Cancer. *The Journal of Health*, 1(12), 1.
- Yalçın, Ş., & Sarı, E. (2015). Kanserde bireyselleştirilmiş tedavilere genel bakış. *Nükleer Tıp Seminerleri*, 2, 128-135.
- Yang, M., Du, X., Zhang, F., & Yuan, S. (2019). Association between BRCA1 polymorphisms rs799917 and rs1799966 and breast cancer risk: a meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 47, 1409-1416.
- Yıldız, F., & Tezcan, Y. (2020). Meme Kanseri Korunma Tarama, Tanı, Tedavi Ve İzlem Klinik Rehberi, *Meme Kanseri Tedavisinde Radyoterapi*, 169, 110-118.
- Ziegler, R. G., Hoover, R. N., Pike, M. C., Hildesheim, A., & Nomura, A. M. (1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 1819-27.
- Zuhlke, K. A., Madeoy, J. J., Beebe-Dimmer, J., White, K. A., Griffin, A., Lange, E. M., et al. (2004). Truncating BRCA1 mutations are uncommon in a cohort of hereditary prostate cancer families with evidence of linkage to 17q markers. *Clinical Cancer Research*, 10, 5975-5980.