

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

(DOKTORA TEZİ)

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
ICAM-1 VE B3 İNTEGRİN GEN VARYASYONLARININ VE
ICAM-1 SERUM DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

HİLAL FINDIK KIYAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. İLHAN YAYLIM**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Programında Doktora öğrencisi **Hilal FINDIK KIYAN**'ın tarafından **Prof. Dr. İlhan YAYLIM**'ın danışmanlığında hazırlanan “**Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kansерli Hastalarda ICAM-1 ve B3 İntegrin Gen Varyasyonlarının ve ICAM-1 Serum Düzeylerinin Araştırılması**” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 20/02/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı
(Danışman)**

Prof. Dr. İlhan YAYLIM
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Ş. Ümit ZEYBEK
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Akif TURNA
İ.Ü. Cerrahpaşa CTF Göğüs
Cerrahisi A.D.

Jüri

Doç. Dr. Özlem KÜÇÜKHÜSEYİN
İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Cem
HORZOĞLU
İstanbul Gelişim Üniv. Tıbbi
Hizmet ve Teknik A.D.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

"Ad Soyadı" (İmza)

HİLAL FINDIK KIYAN

İTHAF

Tüm aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı kurucusu, emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Turgay İşbir'e,

Doktora eğitimim süresince danışmanlığımı üstlenen, bilgi ve tecrübesiyle beni yönlendiren, benden desteğini ve iyi niyetini hiç esirgemeyen çok kıymetli hocam İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlhan Yaylım'a,

Tezim için gerekli hastaların seçimi, örneklerin sağlanması ile klinik değerlendirmelerindeki destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Akif Turna'ya

Tez çalışmam süresince yardımlarından ve desteklerinden ötürü sevgili Şeyda ERCAN'a

Benden desteklerini hiç esirgemeyen ve hep yanımda olan değerli aileme teşekkür ederim.

Hayatıma bir güneş gibi doğan, doğumuyla hayatımı ısıtan CAN'ım oğluma ve hayatımı paylaştığım hayat arkadaşıma, eşime teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24350

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
BEYAN.....	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİİ
ÖZET	Xİİİİİ
ABSTRACT.....	XİVV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Akciğer Kanserinin Etyolojisi.....	5
2.1.2.1 Sigara Kullanımı.....	5
2.1.2.2. Yaş, Cinsiyet ve İrk.....	7
2.1.2.3.Meslek ve Çevre.....	9
2.1.2.4. Diyet.....	9
2.1.2.5.Sosyoekonomik durum.....	10
2.1.2.6.Akciğer Hastalıkları.....	10
2.1.2.7.Genetik.....	11
2.1.3.Klinik Belirtiler.....	11
2.1.4.Tanı.....	13
2.1.5.Patolojik Sınıflandırma.....	14

2.1.6.Evrelleme.....	16
2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi.....	18
2.2. Hücre Adezyon Molekülleri.....	19
2.2.1 İntegrinler.....	19
2.2.2. Selektinler.....	20
2.2.2.1. L- selektinler.....	20
2.2.2.2. E- selektinler.....	21
2.2.2.3. P- selektinler.....	21
2.2.3. İmmunglobulin Süper Ailesi.....	21
2.2.3.1. Hücreler Arası Adezyon Molekülü (ICAM).....	22
2.2.3.1.1. Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1).....	22
2.2.3.1.2. Hücreler Arası Adezyon Molekülü-2 (ICAM-2).....	22
2.2.3.1.3. Hücreler Arası Adezyon Molekülü-3 (ICAM-3).....	22
2.2.3.1.4. Kaderinler.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Gereç.....	24
3.1.1. Hasta örnekleri temini.....	24
3.1.2. Çalışmada Kullanılmış Kimyasallar.....	24
3.1.3. Çalışmada Kullanılmış Kitler.....	25
3.1.4. Çalışmada Kullanılmış cihazlar.....	25
3.1.5. Çalışmada kullanılmış tampon solüsyonları ve çözeltiler.....	26
3.2. Yöntemler.....	28
3.2.1. DNA izolasyonu.....	28
3.2.1.1. Tuzla Çöktürme Metodu Kullanılarak DNA İzolasyonu.....	28
3.2.1.2. Kitle DNA İzolasyon Protokolü.....	29

3.2.2. DNA konsantrasyonunun belirlenmesi.....	29
3.2.3. ICAM-1 469 gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi.....	30
3.2.3.1. ICAM-1 469 gen polimorfizminin tespitinde kullanılan primer dizileri.....	30
3.2.4. Integrin β -3 gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi.....	30
3.2.4.1. Integrin β -3 gen polimorfizminin tespitinde kullanılan primer.....	30
3.2.5. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PZR)'da kullanılan kimyasal maddeler ve PZR'in hazırlanışı.....	30
3.2.5.1. PZR karışımının hazırlanması.....	30
3.2.5.2. PZR Şartları.....	31
3.2.6. %2'lik agaroz jel hazırlanması aşamaları.....	32
3.2.6.1. PZR ürünlerinin %2'lik jele yüklenmesi işlemi.....	32
3.2.6.2. PZR ürünlerinin gözlemlenmesi.....	32
3.2.7. ICAM-1 469 geni PZR ürünlerinde BstUI enzimiyle kesim işlemi.....	32
3.2.7.1. BstUI enzimiyle kesimde kullanılan kimyasallar.....	32
3.2.7.2. BstUI Enzimiyle Kesim İşlemi.....	33
3.2.8. Integrin β -3 geni PZR ürünlerinde MspI enzimiyle kesim işlemi.....	33
3.2.8.1. MspI Enzimiyle Kesimde Kullanılan Kimyasallar.....	33
3.2.8.2. MspI Enzimiyle Kesim İşlemi.....	33
3.2.9. ICAM-1 469 (A→G) ve Integrin β -3 (T→C) gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi ve kontrolü.....	34
3.2.9.1. ICAM-1 469 (A→G) (rs:5498) Gen Polimorfiziminin Değerlendirilmesi.....	34
3.2.9.2. Integrin β -3 (T→C) (rs:5918) gen polimorfiziminin değerlendirilmesi.....	35
3.2.10. ELISA.....	35
3.2.11. Sonuçların değerlendirilmesinde kullanılacak istatistiksel yöntemler.....	35
4. BULGULAR.....	36

4.1.İstatiksel Analiz Sonrasında Elde edilen Bulgular.....	36
4.2.β3 Integrin Geni Leu33Pro T/C Varyantının Değerlendirilmesi.....	37
4.3. ICAM1 Geni K469E A/G Varyantının Değerlendirilmesi.....	38
4.4.ICAM K469E ve B3Integrin Leu33Pro Polimorfizmlerine Ait Genotip Kombinasyonlarının Değerlendirilmesi.....	39
4.5.Serum ICAM Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	40
4.5.1.Serum ICAM Düzeyleri ve Patoloji Bulgularının Değerlendirilmesi.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
KAYNAKLAR.....	52
FORMLAR.....	67
ETİK KURUL KARARI	669
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	70
ÖZGEÇMİŞ.....	71

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Akciğer kanserinde belirti ve bulguların sıklığı

Tablo 2.2: Tanı Yöntemleri

Tablo 2.3: Akciğer ve plevra tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

Tablo 2.4: 2011 IASLC, ATS, ERS akciğer adeno karsinomu sınıflaması

Tablo 2.5: Çeşitlerine göre evreleme

Tablo 2.6: T faktörü

Tablo 2.7: N faktörü

Tablo 2.8: M faktörü

Tablo 2.9: TNM Evrelemesi

Tablo 3.1: PZR Karışımı İçeriğindeki

Tablo 3.2: ICAM-1 469 Gen Polimorfizmi PZR Reaksiyon Şartları

Tablo 3.3: Integrin β -3 Gen Polimorfizmi PZR Reaksiyon Şartları

Tablo 3.4: BstUI enzimiyle kesim işleminin içeriği

Tablo 3.5: MspI enzimiyle kesim işleminin içeriği

Tablo 4-1: Çalışma Gruplarına Ait Veriler

Tablo 4-2: Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Tablo 4-3: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Sağlıklı Kontrollerde β 3 integrin Leu33Pro T/C Genotipleri

Tablo 4-4: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastaları Sağlıklı Kontrollerde ICAM 469 A/G Genotipleri

Tablo 4-5: Çalışma Gruplarına Ait ICAM-1 ve β 3 İntegrin Kombine Genotiplerinin Analizi

Tablo 4-6: ICAM1 469 A/G genotiplerine göre hasta ve kontrollerde sICAM düzeyleri

Tablo 4-7: Küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum ICAM-1 düzeyleri

Tablo 4-8: Hastaların Patoloji Bulguları ve Serum sICAM Düzeyleri

Tablo 4-9: Hastaların Patoloji Bulguları ve Serum sICAM Düzeylerin ICAM-1 469 A/G Genotiplerine Göre Dağılımı

Tablo 4-10: Hastaların Patoloji Bulguları ve Serum sICAM Düzeylerin β 3 İntegrin (Leu33Pro) T/C Genotiplerine Göre Dağılımı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: 2017 yılı tüm kanser tiplerinde yeni kanser teşhisleri ile bu kanserlerden ölüm oranları

Şekil 2.2: 2017 yılı cinsiyete göre, tüm kanser tiplerinde yeni kanser teşhisleri ile bu kanserlerden ölüm oranları

Şekil 2.3: Türkiye’de bölgelere göre akciğer kanseri sıklığı (100.000’de)

Şekil 2.4: Sigara gibi çevresel bir kanser etkenine maruz kaldıktan yıllar sonra kansere yakalanma oranlarının nasıl çarpıcı bir şekilde arttığını gösteren şekil

Şekil 2.5: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Irk / Etnik Köken ve Cinsiyete Göre Yeni Olgu Sayısı (100.000’ de)

Şekil 2.6: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Yaş Grubuna Göre Yeni Olguların Yüzdesi

Şekil 2.7: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Irk / Etnik Köken ve Cinsiyete Göre Ölüm Oranı (100.000’ de)

Şekil 2.8: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Yaş Grubuna Göre Ölüm Oranı

Şekil 2.9. Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması

Şekil 3.1: ICAM-1 (A→G) Gen Polimorfizminin Şematik Jel Görüntüsü

Şekil 3.2: Integrin β -3 (T→C) Gen Polimorfizminin Şematik Jel Görüntüsü

Şekil 4-1: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserli Hastalar Ve Sağlıklı Kontrollerde ICAM 469 A/G Genotiplerinin Kıyaslanması.

Şekil 4-2: ICAM1 ve B3 İntegrin Kombine Genotiplerinin Analizi

Şekil 4-3: Tümör Derecesi ve sICAM Düzeyi.

Şekil 4-4: Perinöral İnvazyon ve sICAM Düzeyi.

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ACCP	:	American College Of Chest Physicians
ADH	:	Antidiüretik Hormon
AJCC	:	American Joint Committee On Cancer
AK	:	Akciğer Kanseri
ATS	:	American Thoracic Society
CAM	:	Cell Adesion Molecules
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EBUS	:	Endobronşiyal Ultrasonografi
EDTA	:	Etilen Diamintetraasetat
EGF	:	Epidermal Growth Factor
ERS	:	European Respiratory Society
E- Selektin	:	Endoteliyal Selektin
EUS	:	Endoskopik Ultrasonografi
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
IASLC	:	International Association For The Study Of Lung Cancer
ICAM	:	Intercellular Adhesion Molecule
Ig	:	İmmunglobulin
KHDAK	:	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L-Selektin	:	Lökosit Selektin
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network
O.D	:	Optik Dansite
P-Selektin	:	Trombosit Selektin
PZR	:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TBE	:	Tris Baz-Borik Asit-EDTA
TBİA	:	Transbronşiyal İğne Aspirasyonu
TNF	:	Tümör Nekrozis Faktör
TNM	:	Tumor Node Metastasis
TTİA	:	Transtorasik İğne Aspirasyonu
UICC	:	Union For Internationale Cancer Control
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
WBL	:	White Blood Cell Lysis Buffer
WCRF	:	World Cancer Research Fund International

ÖZET

Fındık Kıyan H. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda ICAM-1 ve $\beta 3$ İntegrin Gen Varyasyonlarının ve ICAM-1 Serum Düzeylerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Akciğer kanseri dünya çapında yaygın bir kanserdir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) bütün akciğer kanserlerinin %80-85'ini oluşturmaktadır. ICAM-1 ve $\beta 3$ integrin, anjiyogenezis, tümör büyümesi ve metastazda etkili rol oynamalarından dolayı birçok kanser türünde çalışılmışlardır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, KHDAKlı hastalarda ICAM-1 ve $\beta 3$ integrin moleküler yolağındaki gen polimorfizmlerinin araştırılması ve bu değerlerin hastalığın etyopatogenezi ve prognozu üzerine etkili olup olmadığına açıklık getirilmesidir. Çalışmada PZR -RFLP teknikleri kullanılarak ICAM-1 ve $\beta 3$ integrin gen polimorfizmleri belirlenmiştir. Ayrıca ELISA yöntemiyle serum ICAM düzeyleri belirlenmiştir. Buna göre, $\beta 3$ Integrin Leu33Pro gen polimorfizmi açısından KHDAK ve sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak KHDAKlı hastalarda ICAM K469E varyantının AG genotipi sıklığı ve G alleli taşıma durumu kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. G alleleline sahip olmanın yaklaşık 2,95 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca, AGTC kombine genotip taşıma durumunun yaklaşık 2,509 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir. Hastalar tümör evresine göre karşılaştırıldığında, erken tümör evresinde serum ICAM-1 düzeylerinin ileri evre tümör evresine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,013$). Hastaların patoloji bulguları ve serum sICAM düzeylerinin genotiplere göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilememiştir ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, Polimorfizm, ICAM-1, $\beta 3$ İntegrin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24350

ABSTRACT

Findık Kıyan H. Investigation of ICAM-1 and B3 Integrin Gene Variations and ICAM-1 Serum Levels in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Istanbul University Institute of Health Sciences, Molecular Medicine USA. Doctoral Thesis. Istanbul. 2018.

Lung cancer is widespread cancer in the worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 80-85% of all lung cancers. ICAM-1 and $\beta 3$ integrin, have been studied in various cancer types due the fact that they play essential role in the angiogenesis, tumor growth and metastasis. Our principal purpose in this study is to explore gene polymorphisms in ICAM-1 and $\beta 3$ integrin molecular pathway in NSCLC patients and to clarify whether these values are effective on the etiopathogenesis and prognosis of the disease. ICAM-1 and $\beta 3$ integrin gene polymorphisms were determined by using PCR-RFLP techniques. Also serum ICAM levels were determined by ELISA method. There was no statistically significant difference between patient with NSCLC and healthy control groups with regard to $\beta 3$ Integrin Leu33Pro gene polymorphism. However, in patients with NSCLC, AG genotype frequency and G allele carriers of ICAM K469E variant were found to be higher than the control group and the difference was statistically significant. It has been determined that having a G allele increased approximately 2,95 fold the risk of disease and also carrying of AGTC combined genotype increased approximately 2,509 fold the risk of disease. When patients were evaluated according to tumor stage, serum levels of ICAM-1 gene in early tumor stage was found to be significantly higher than in advanced tumor stage ($p=0,013$). No significant difference was determined between the range of pathology findings and serum ICAM levels ($p>0,05$).

Keywords: Lung Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, Polymorphism, ICAM-1, $\beta 3$ Integrin

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 24350

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser ölüm oranlarında ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde birinci, ülkemizde ise ikinci sırada yer almaktadır. Önemizdeki yıllarda yaşlanan nüfus ile birlikte ülkemizde de bu oranın ilk sıraya çıkması beklenmektedir. Akciğer kanseri dünyada yıllık tahmini 1.6 milyon yeni vaka ile en sık görülen kanserdir. Aynı şekilde yıllık tahmini 1.4 milyon vaka ile kanserden ölümlerde de ilk sırada yer alır. Akciğer kanseri iki gruba ayrılır; Küçük hücreli akciğer kanseri (KHDAK) ve bir de küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK). KHDAK vakaların yaklaşık olarak %15-20'sini oluşturur ve ağır sigara içiciliği ile ilgilidir. Genelde kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir, ancak prognoz iyi değildir. KHDAK, erken evrelerde, yani daha premalign lezyon iken (atipik adenomatöz hiperplazi, displazi, metaplazi gibi) veya metastaz olmadan önce tanı konulmasını sağlayabilecek bir testin bulunmaması nedeniyle kanserden ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Yeni tanı konulan hastalarda metastaz oranı %75 civarındadır. Gelişen tanı ve tedavi olanaklarına rağmen prognoz genelde kötüdür ve 5 yıllık sağkalım %7 civarındadır. Sigaranın yanı sıra zararlı endüstriyel maddeler ve genetik faktörler hastalığa yol açan önemli etkenlerdir. Bu etkenlere bağlı yüksek riskli kişilerde henüz klinik belirtiler ortaya çıkmadan hastalığın erken evrelerde tanısına imkân verebilecek hassas ve güvenilir bir teste ihtiyaç vardır (1,2).

Kanser karmaşık bir hastalıktır ve genel olarak çeşitli moleküler, genetik ve epigenetik anormalliklerin ardarda birikimi ile birden fazla genin yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu başladığı kabul edilmektedir. Bu değişiklikler genin fonksiyonunda artış, kayıp veya değişiklik ile kendini gösterebilmektedir. Kanser hücreleri, mikroçevresinde bulunan hücreleri (fibroblastlar, endotel, mezenkimal ve immün hücreler) etkileyerek sağkalım ve metastaz için kullanırlar. Kanser ilerledikçe vücut ortamlarına gittikçe artan miktarlarda DNA, protein ve ara ürünler salgılanmaktadır. Bunların seviyesi genelde tümörün evresine bağlı olduğu için kanser tarama ve tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilirler. Genom ve proteom teknolojilerindeki gelişmeler, hem hastalıkların moleküler seviyede daha iyi anlaşılmasını, hem de tarama, tanı ve prognoz amaçlı potansiyel biyobelirteçlerin keşfini mümkün kılabilir. KHDAK'nın başlaması ve ilerlemesi sürecinde genom ve proteom seviyesinde değişiklikler meydana gelmesinden dolayı biyobelirteç tespiti ile

hastalığın erken tanısı ve doğru tedavi planlamasının mümkün olabileceği düşünülmektedir. Histolojik olarak heterojen karakterdeki hastalığın moleküler görünümünün ortaya çıkartılması kişisel tıp kavramı çerçevesinde kişiye yönelik özgün tedavi geliştirilmesini de mümkün kılacaktır. Son dönemlerde ileri nesil gen dizileme ve kütle spektrometrisi gibi yüksek işlem hacimli teknolojilerin yaygınlaşması ile kanser biyobelirteç tespiti çalışmaları hem genom, hem de proteom seviyelerinde büyük aşama kaydetmiştir. Daha önceleri yaygın olarak kullanılan düşük hacimli klasik metotlar artık genellikle doğrulama çalışmaları için kullanılmaktadır. (3-6).

Akciğer kanserinde, sağkalımı belirlemede en çok kullanılan ve klinikte yararlı, tekrar edilebilir ve standart olarak kabul edilen en son olarak 7.'si yayınlanan, ancak, bu yıl içinde 8.'sinin önerisi yapılacak olan evrelemedir. Bu evreleme, tümör büyüklüğü, yeri ve invazyonunu niteleyen T faktörü, lenf nodu tutulumunu belirten N faktörü ve metastazı niteleyen M faktörlerinden oluşmaktadır ve kısaca TNM evrelemesi olarak yer alır (7). Buna karşın, TNM dışındaki faktörlerin etkin olduğuna dair birçok yayın bulunmaktadır. Bunlardan en çok bahsedilenler arasında, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon bulunmaktadır (8, 9). Buna rağmen, bu ek histopatolojik parametrelerin belirleyiciliği kısıtlıdır..

Bu kısıtlamalar nedeniyle, anjiogenezis, tümör büyümesi ve metastazda etkili rol oynayan biyobelirteçlerin incelenmesi önem arz etmektedir. Biz de çalışmamızda bu biyobelirteçlerden en önemli 2 tanesini incelemek istemekteyiz. ICAM-1 ve $\beta 3$ integrin anjiogenezis, tümör büyümesi ve metastazda etkili rol oynamalarından dolayı birçok kanser türünde çalışılmışlardır. İkisini ayrı ayrı ya da birlikte çalışıldığı araştırmalarda tümör progresyonu üzerine etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, KHDAK'li hastalarda önemli immonobiyobelirteç moleküllerden olan ICAM-1 ve $\beta 3$ integrin kodlayan genlerdeki gen polimorfizmleri incelenerek, genotip ve allel frekanslarının dağılımı ve serum ICAM düzeylerinin araştırılması amaçlandı. Elde edilen veriler sonucunda, KHDAKli hastalarda ICAM-1 ve $\beta 3$ integrin gen polimorfizminin ve ICAM-1 serum düzeylerinin tümör gelişimi üzerine etkisi değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

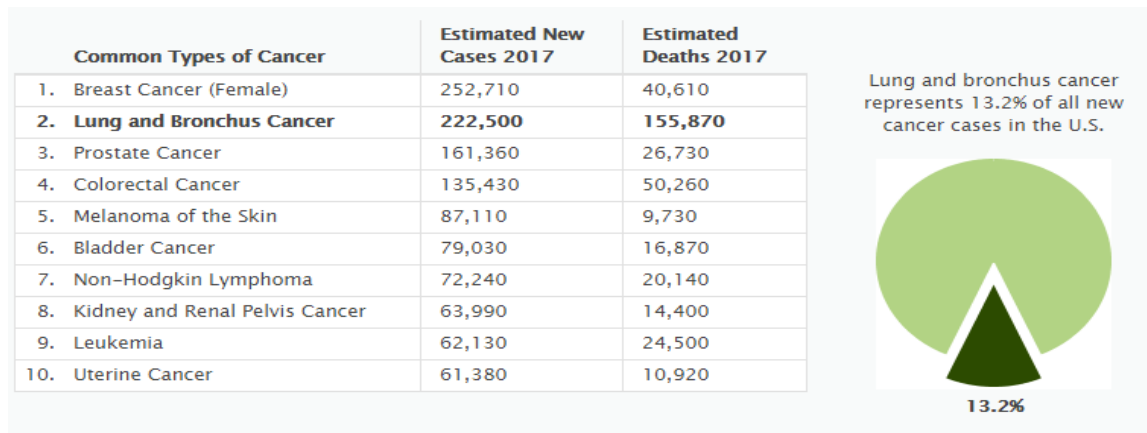
2.1. Akciğer Kanseri

Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önemli bir sebebi olarak akciğer kanseri gösterilmektedir. Tüm akciğer kanserli hastaların sadece %15,9'u tanı konulduktan sonra ≥ 5 yıl yaşamaktadır (10). Son 10 yılda akciğer kanserinde özellikle taramada ve tanıda, tedavide kullanılan minimal invaziv tekniklerde ve hedefe yönelik tedavilerde olmak üzere çok önemli gelişmeler ortaya çıkmıştır (11).

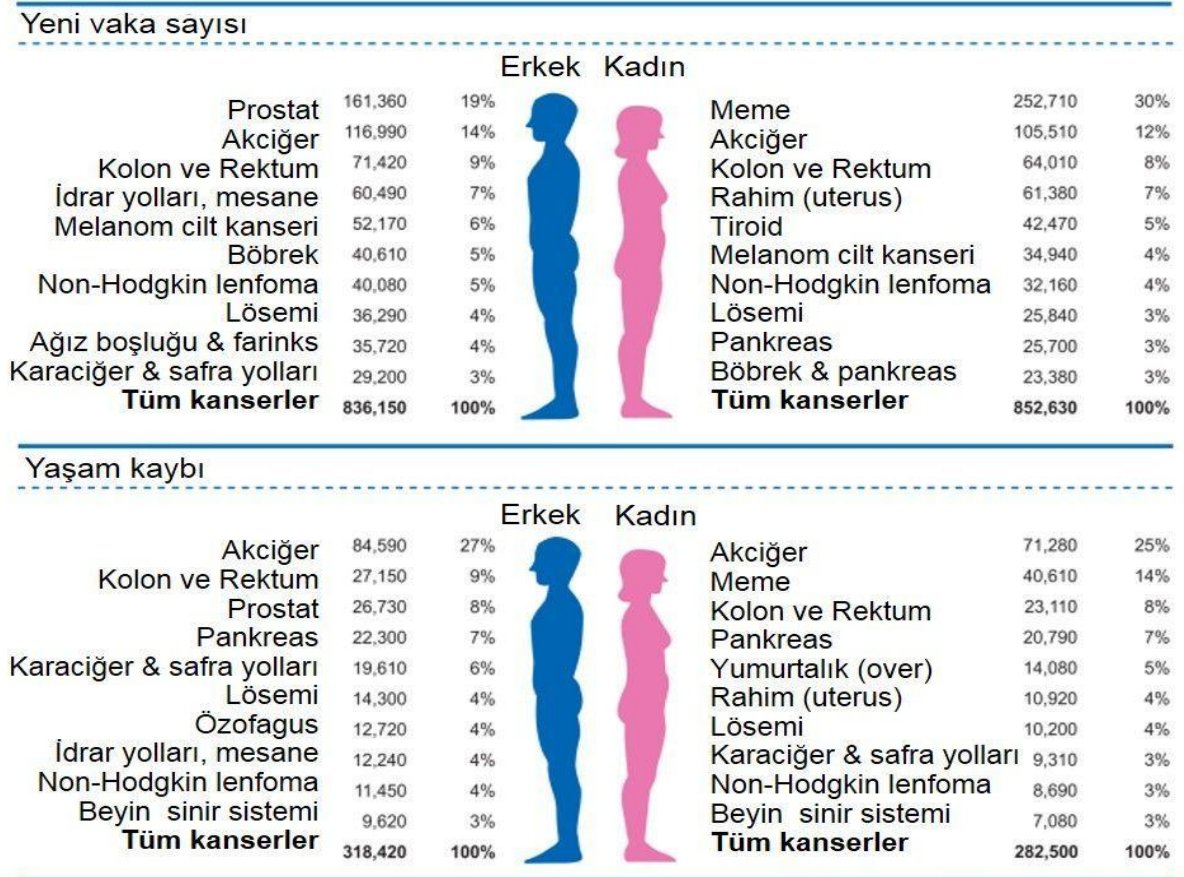
2.1.1. Akciğer Kanserinin Epidemiyolojisi

Akciğer kanseri tüm yeni kanser teşhislerinin % 13,2'sini oluşturur ve 4 kanser ölümünden 1' inden sorumludur. Sigara kullanımının azalması nedeniyle ölüm oranları, 1990 yılından beri erkeklerde % 43, 2002'den bu yana kadınlarda ise % 17 oranında gerilemiştir (12).

Akciğer kanseri dünya genelinde en yaygın ikinci kanserdir. Erkeklerde ve kadınlarda kanser ölümünün önde gelen nedenidir. 2017 ABD kanser istatistikleri raporuna göre, 2017 senesinde akciğer kanseri teşhisi konulan vaka sayısı 222.500' dir (Tüm kanserlerin %13.2'sini oluşturmaktadır) (Şekil 1). Teşhisi konulan bu yeni kanser vakalarının 116.990' ü (%14) erkek, 105.510 'u (%12) kadın olarak tespit edilmiştir (Şekil 2). Akciğer kanserinden ölüm vakaları sayısı ise 155.870' dir (Şekil 2.1). Bu ölüm vakalarının 84.590' ı (%27) erkek ve 71.280' ı (%25) kadın olarak tespit edilmiştir (Şekil 2.2) (12).

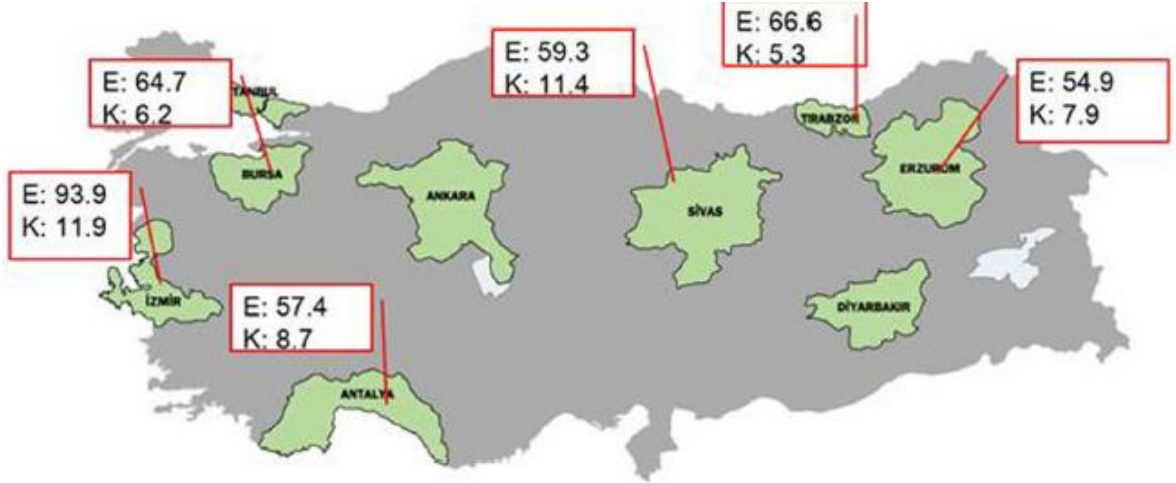


Şekil 2.1: 2017 yılı tüm kanser tiplerinde yeni kanser teşhisleri ile bu kanserlerden ölüm oranları (13).



Şekil 2.2: 2017 yılı cinsiyete göre, tüm kanser tiplerinde yeni kanser teşhisleri ile bu kanserlerden ölüm oranları (14).

Akciğer kanseri hem tüm dünyada hem de ülkemizde yeni vaka teşhisi ve ölüme sebebiyet veren kanserler arasındadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığının 2012 yılına ait verileri ele alındığında ülkemizde akciğer kanseri görülme oranı erkeklerde en sık iken, kadınlar da ise 5. sıklıktadır. Tüm kanserler içinde erkeklerde %21.8, kadınlarda ise %4.9'luk yer kaplamaktadır. Türkiye'de akciğer kanserinin yaşa göre insidansı kadınlarda 9.3/100,000, erkeklerde ise 60.4/100,000 olarak bildirilmiştir (15). Akciğer kanseri sıklığı Türkiye'nin batı bölgelerinde en yüksek tespit edilmiştir. (Şekil 2.3) (16).



Şekil 2.3: Türkiye’de bölgelere göre akciğer kanseri sıklığı (100.000’de) (16)

Türk Toraks Derneği tarafından 2009 yılında yapılan Türkiye’nin akciğer kanseri haritası projesinde elde edilen veriler Türkiye’de her yıl 29.314 yeni akciğer kanseri vakası ortaya çıktığını göstermiştir. Akciğer kanserinin tüm tipleri ele alındığında küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) %80.7, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) %16.4 ve diğer alt tipler ise %2.9’luk yer kaplamaktadır. Görülme sıklığı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artış göstermektedir. Türkiye’de akciğer kanserli hastaların yaş ortalamaları 60 olarak tespit edilmiş olup bunların da %90.4’ünün erkek olduğu belirlenmiştir. Akciğer kanseri tiplerinden en sık rastlanılan skuamöz olmayan hücreli akciğer kanseri iken, genç popülasyonda (45 yaş altında) ve kadınlarda en sık adenokarsinom tespit edilmektedir. Tanı konulmuş vakaların %47’si metastatik evrede, %37’si lokal ileri evrede, %16’sı operasyona uygun evrede tespit edilir (16).

2.1.2. Akciğer Kanserin Etyolojisi

Akciğer kanserinin nedeni birçok faktöre bağlıdır ancak bu hastaların %85-90’ı kadarında sigara içiciliğinin olması, sigaranın diğer faktörlerden daha önemli olduğunu göstermektedir. Sigara dışındaki etyolojik faktörler, pasif içicilik, kimyasal maruziyeti, radyasyon maruziyeti, hava kirliliği ve radyasyon maruziyetidir.

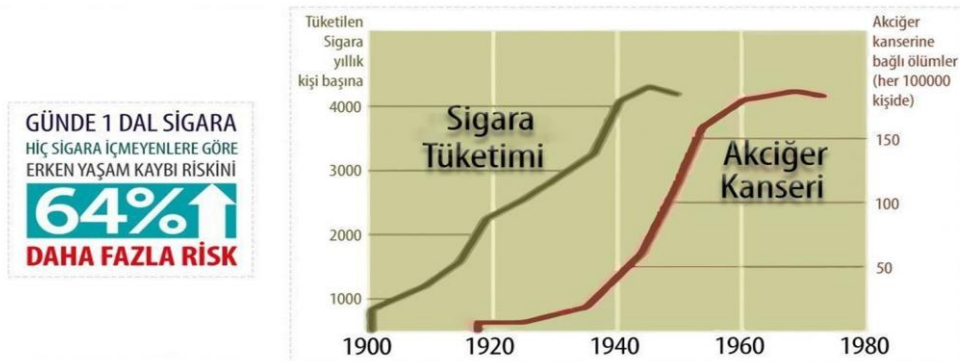
2.1.2.1 Sigara Kullanımı

Sigara, akciğer kanserinin global bir sorun olmasına sebep olan en öncelikli faktörün sigara kullanımı olduğu kanıtlanmıştır (Şekil 2.4) (17-19).

Sigara içiciliğinin önüne geçilememesinin en önemli sebebi çok uluslu şirketlerin ölümcül ürünlerinin satışının engellenememesidir (20). Sigara kullanımına başlama yaşı, sigara kullanım süresi ve kullanım miktarı akciğer kanseri gelişme riskini etkilemektedir (21,22).

Sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerde yapılan araştırmalarda akciğer kanserli hasta gruplarının %80-90 oranında sigara kullandığını ve bu hasta gruplarının ≥ 20 yıl süreyle sigara içtiklerini tespit etmişlerdir (23). Sigara dumanındaki kimyasal bir bileşen olan benzo(a)pirenin tümör baskılayıcı gen olan p53'ün üç spesifik gen lokusuna zarar verdiği belirlenmiş ve ayrıca bu gen anormalliği primer akciğer kanseri olan hastaların %60'ında görülmüştür (24). Tütün dumanındaki diğer tüm polisiklik aromatik hidrokarbonların akciğer kanserine neden olabilecek diğer mutant bölgeleri etkileyebildikleri gözlemlenmiştir (25).

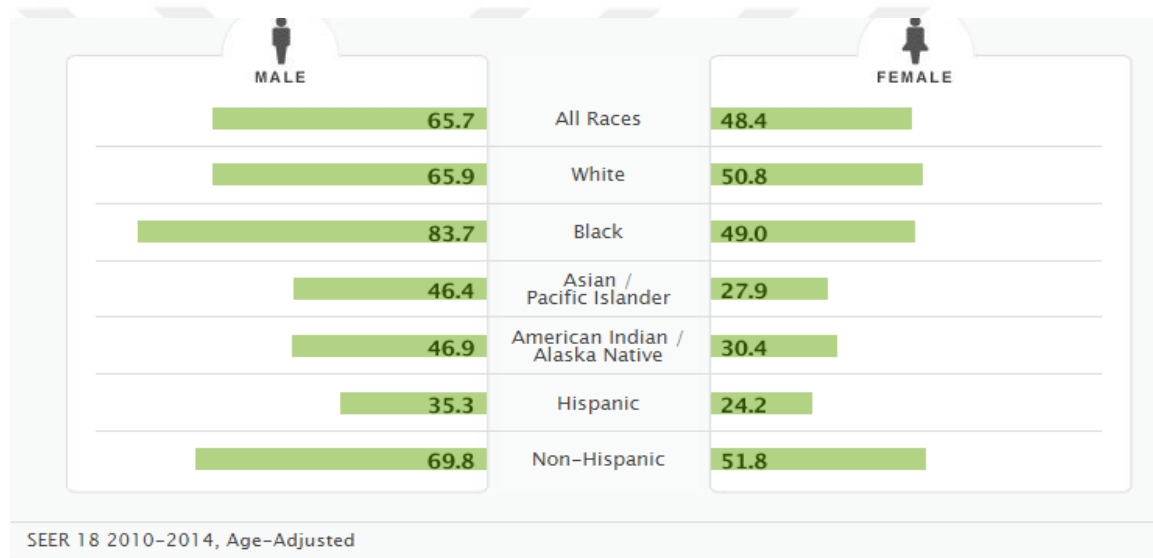
Akciğer kanserinin histopatolojik sınıflandırmasında, adenokarsinom, büyük ve küçük hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom olmak üzere 4 ana tipi vardır. Bu tiplerin tamamında sigara primer olarak ilişkili olduğu tespit edilmiştir (26). Her iki cinsten de sigara kullanımına bağlı olarak skuamöz hücreli karsinom en fazla görülmekle birlikte küçük hücreli karsinom özellikle kadınlarda tespit edilmiş, sigara içmeyenlerde ise adenokarsinomlar çok daha sık görülmüştür (27). Erken evrede tespit edilen akciğer kanserli hastalarda sigara kullanımını bırakmanın olumlu etkilerinin görülmekle beraber, sigara içmeye devam eden erken evrede tanı konulmuş akciğer kanserli hastalarda ikinci bir primer tümör gelişme ve ölüm oranlarında artış olduğu tespit edilmiştir (28).



Şekil 2.4: Sigara gibi çevresel bir kanser etkenine maruz kaldıktan yıllar sonra kansere yakalanma oranlarının nasıl çarpıcı bir şekilde arttığını gösteren şekil (14).

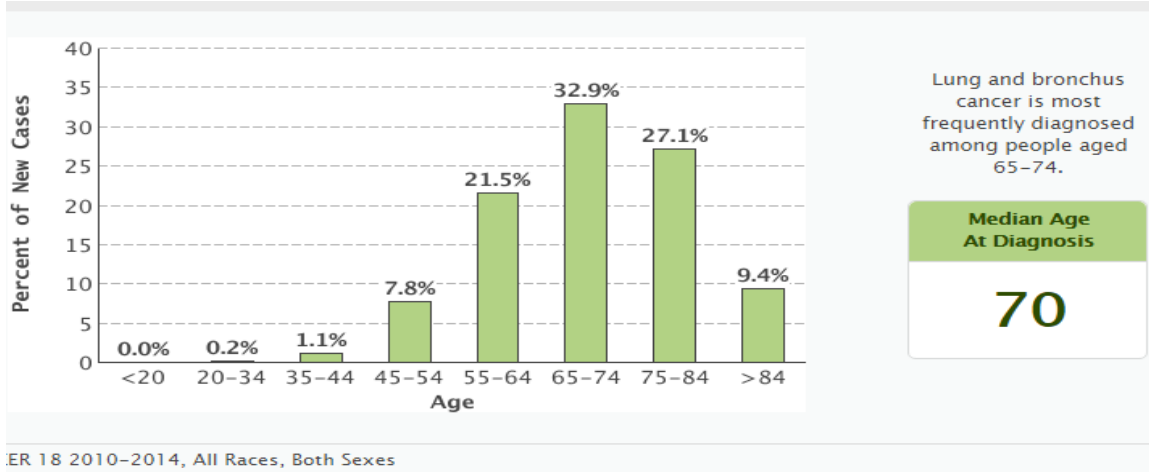
2.1.2.2. Yaş, Cinsiyet ve Irk

Akciğer kanserinde yeni kanser teşhisi oranları: Akciğer kanseri yeni teşhis kanser oranları erkeklerde (65.7), özellikle de Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde (83.7) kadınlardan (48.4) daha yaygındır. Akciğer ve bronş kanseri vakalarının sayısı, 2010-2014 vakalarına dayalı olarak, her 100.000 erkek ve kadın için 55.8’ dir (Şekil 2.5) (13).



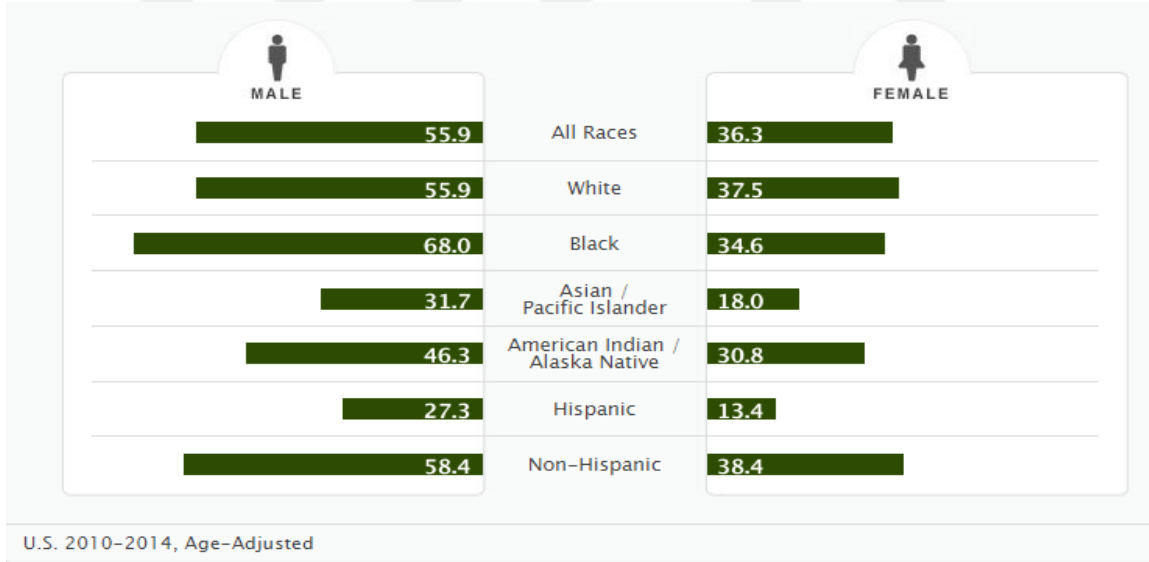
Şekil 2.5: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Irk / Etnik Köken ve Cinsiyete Göre Yeni Olgu Sayısı (100.000’ de) (13)

Akciğer ve bronş kanseri teşhisi en sık 65-74 yaş grubunda konur (%32.9) (Şekil 2.6) (13).



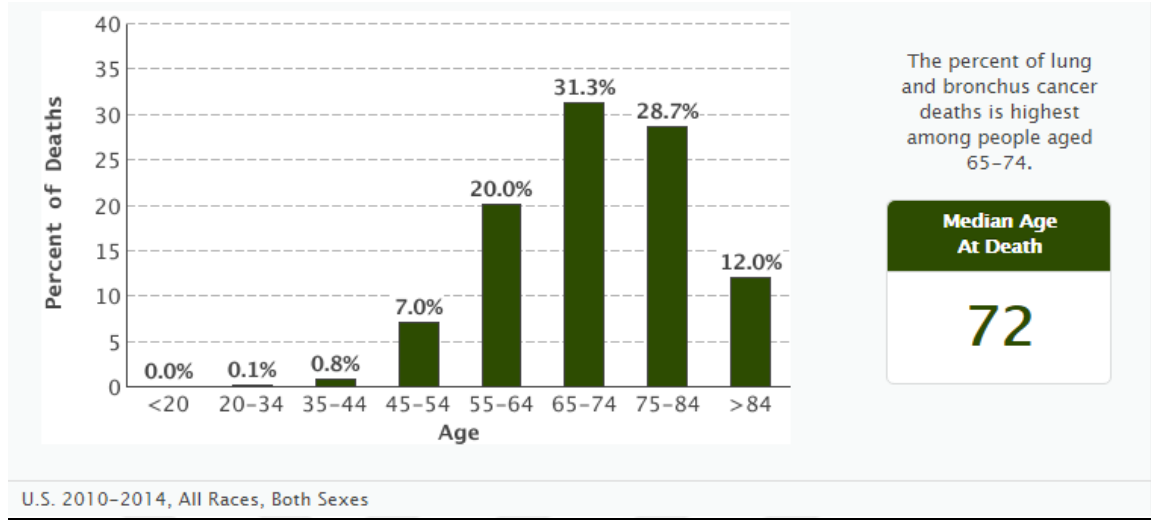
Şekil 2.6: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Yaş Grubuna Göre Yeni Olguların Yüzdesi (13).

Akciğer kanserinde ölüm oranları: Akciğer kanserinden ölüm oranları erkeklerde (55.9), özellikle Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde (68.0), kadınlara (36.3) oranla daha yüksektir (Şekil 2.7). Ölümünün sayısı, 2010-2014 ölümlerine dayalı olarak, her 100.000 erkek ve kadın için 44.7'dir (13).



Şekil 2.7: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Irk / Etnik Köken ve Cinsiyete Göre Ölüm Oranı (100.000' de) (13)

Akciğer kanseri için ölüm oranları orta yaşlı ve yaşlı nüfusta daha yüksektir. Akciğer ve bronş kanseri ölümlerinin yüzdesi 65-74 yaş arasındaki kişiler arasında (%31.3) en yüksektir (Şekil 2.8)



Şekil 2.8: Akciğer ve Bronş Kanserlerinde Yaş Grubuna Göre Ölüm Oranı (13)

2.1.2.3. Meslek ve Çevre

Akciğer kanseri (AK) nedensel olarak birçok iş kolu ile ilişkilidir (29). Asbestoz, özellikle sigara içenlerde hava ile dağılan fiberler aracılığıyla AK riskini arttırmaktadır. Akciğer kanserlerinin %3-4 kadarının asbest maruziyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (30). Özellikle kok fırınları gibi işyerlerinde çalışan, katran ve is (benzo[a]pyrene içeren) maruziyeti bulunan işçilerde akciğer kanseri riskinin arttığı görülmüştür (31,32). Radyoaktif bir gaz olan radon, genel popülasyonda akciğer kanserinin ikinci sebebidir (30). Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı; arsenik, asbest, silica, berilyum, nikel, kadmiyum, krom ve dizel motorin dumanını da AK'ne sebep olan maddeler listesinde sıralamaktadır (33,34). Arsenik, krom, nikel gibi ağır metaller ile maruz kalma yolu inhalasyon olmasa bile akciğer kanseri riskini artırmaktadır; örneğin içtiğimiz sularda arsenik konsantrasyonu yükseldiğinde AK riski artmaktadır (35). Silikozis ile ilgili yapılan bir meta-analizde; silikozisin akciğer kanserine bağlı ölümlerde 2,4 kat artışa sebep olduğu bildirilmiştir (36).

2.1.2.4. Diyet

Akciğer kanserinde sigara içimi dışında, yeme alışkanlığı gibi farklı yaşam tarzı davranışlarının da etkili olduğu bilinmektedir. World Cancer Research Fund International (WCRF)'in 2007 yılında yayınladığı rapora göre; meyve, sebze ve

antioksidan besinlerin tüketiminin az olması ile AK arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (37). Turpgillerin tüketimi ile AK riski arasında ters bir ilişki olduğu görülmesiyle birlikte kemopreventif ajan olarak izotiyosiyanatlara olan ilgi artırmıştır. Glukozinolatlar olarak bilinen fitokimyasal sınıfının metabolitleri olan izotiyosiyanatlar, glutatyon-S-transferaz gibi faz 2 detoksifikasyon enzimlerinin indüksiyonu yoluyla kanserojenleri engelleyerek kanser önleyici etkilere neden olabilir. AK gelişme riskinin, izotiyosiyanatların yüksek diyetle alımının veya idrardaki düzeyleri ile sürekli ters ilişkili olduğu görülmüştür (38-40). Antioksidan özelliğe sahip karotenoidlerin tüketimi ile AK arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir (41). Başka bir meta analizde de alkol kullanımı ile akciğer kanseri arasında, sigara kullanımı varsa bir ilişki olduğu görülmüştür (42-44).

2.1.2.5. Sosyoekonomik durum

Akciğer kanseri, eğitim ve meslek gibi sosyoekonomik durumu yansıtan belirli etkenlere göre değerlendirildiğinde, toplumda eğitimsiz ve az geliri olan nüfusta daha fazla görülmektedir (52). Ülkemizde olmasa da düşük sosyoekonomik statü dünya genelinde tüm kanserler gibi, akciğer kanserinde de tanı sürecini ve sonraki aşamaları etkilemektedir (45). Diyet, inhale kanserojenlere maruziyet ve sigara gibi AK riskini belirleyici koşulların sosyoekonomik durum dirak olarak ilişki içinde olduğu bilinmektedir.

2.1.2.6. Akciğerle İlgili Hastalıklar

Akciğer kanseri riskini artıran diğer bir etmen de altta yatan akciğer hastalıklarıdır. Bu hastalıklardan edinsel olanlar 2 grupta incelenir;

- 1) Obstrüktif akciğer hastalıkları, özellikle KOAH
- 2) Fibrotik hastalıkla seyreden restriktif akciğer hastalıkları, özellikle pnömokonyozlar (46).

KOAH sigara içenlerde sık görüldüğünden dolayı, akciğer kanserine sebep olanın hangisi olduğu tartışmalıdır. Ancak yapılmış çalışmalarda, hava yolu obstrüksiyonu ile AK arasında bir ilişki ortaya konmuştur (47). Vaka kontrol çalışmalarında, genel popülasyonda alfa-1-antitripsin eksikliğinde AK riskinde 1,7 kat artış olduğu görülmüştür (48). Çeşitli çalışmalarda astım ile AK arasında ters orantılı bir ilişki olduğu görülse de (49-52), sigara kontrollü yapılmış bir meta analizde astım ile AK arasında, özellikle non-adenomatöz akciğer karsinomunda, pozitif bir ilişki olduğu

gösterilmiştir (53). Astım ile AK ilişkisinin muhtemel mekanizması; 1) mukosiliyer disfonksiyonla hava yollarında karsinojen toksinlerin birikimi, 2) oksidan-antioksidan dengesini bozarak DNA hasarına neden olan serbest radikaller, 3) kronik mitojenez ve DNA hasarının yol açtığı mutasyonlara neden olan kronik inflamasyon (53).

İnterstisyel akciğer hastalıkları olarak; idiyopatik pulmoner fibrozis ve sistemik sklerozun da AK ile ilişkisi gösterilmiştir. Özellikle sistemik sklerozlu hastalarda bronkoalveolar karsinom ve adenokarsinom tiplerinin görüldüğü bildirilmektedir (54).

Akciğer kanseri etyolojisinde enfeksiyonların rolü incelenirken, uzun süreli olarak tüberküloz üzerinde çalışılmış ve AK ile tüberküloz ilişkisi ortaya konulmuştur (55). Ancak human papilloma virüs ve HIV ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Türkiye 'deki akciğer kanserli hastaların %2,9'unda akciğer tüberkülozuna sekonder gelişen fibrozis ve %0,3'ünde ise idiyopatik fibrosis temelli kanser geliştiği tespit edilmiştir (56).

2.1.2.7. Genetik

Önceki bölümlerde bahsedilen sosyodemografik ve çevresel etkenler olduğu gibi, akciğer kanserine yol açan intrinsik faktörlerde bulunmaktadır. Örneğin aile öyküsünde AK olması akciğer kanseri riski ile doğru orantılıdır. Kırk bir kohort ve vaka kontrol çalışmalarından yapılan bir meta-analizde, sigara kullanımı olmayan ve AK öyküsü olanlarda, akciğer kanseri riskinin 1,7 kat arttığı gösterilmiş. Sigara kullanımıyla bu oranda artış olduğu da tespit edilmiştir (57).

Bu sonuçlardan yola çıkarak karsinogenez ve riskleri belirlemede doku bazlı moleküler teknikler (ör; DNA metilasyonu, RNA transkripsiyonu, vs.) ve non-invaziv parametreler (PZR tekniği ile) kullanılmaktadır.

2.1.3.Klinik Belirtiler

Akciğer kanserinde belirtiler hastalığın durumu ile koreledir. Başvuru anında öksürük, nefes darlığı, ağızdan kan gelmesi ve göğüs ağrısı gibi spesifik yakınmaların yanında, halsizlik, kilo kaybı, güç kaybı ve ateş gibi non-spesifik yakınmalar da görülmektedir (Tablo 2.1) (58)

Tablo 2.1: Akciğer kanserinde belirti ve bulguların sıklığı (59)

Yakınma ve Bulgular	Görülme sıklığı (%)
Öksürük	75
Kilo kaybı	68
Nefes darlığı	58-60
Göğüs ağrısı	45-49
Ağızdan kan gelmesi	29-35
Kemik ağrısı	25
Çomak parmak	20
Ateş	15-20
Kuvvetsizlik	10
Vena kava superior sendromu	4
Yutma güçlüğü	2
Wheezing, stridor	2

Yakınmalar ve fizik muayene bulguları temelde primer tümöre, tümörün bölgesel yayılımına, toraks dışı metastazlara ve paraneoplastik sendromlara bağlıdır (60,61).

1. Tümöre bağımlı yakınmalar; öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve hemoptizi
2. Çevresel tümör yayılımına bağlı yakınmalar; sinir tutulumuna bağlı (Horner sendromu, ses kısıklığı, omuz ve kol ağrısı, nefes darlığı, vs.), lenfadenopatlilere bağlı retrosternal ağrı, plevral effüzyona bağlı nefes darlığı, toraks duvarı invazyonuna bağlı plöritik ağrı, mediastinal invazyona bağlı (Vena kava superior sendromu, ani başlangıçlı aritmi, kalp tamponatı, yutma güçlüğü, vs.) (62,63)
3. Toraks dışı semptomlar; metastazın durumuna göre değişen şekildedir; kemik metastazında kemik ağrısı, beyin metastazında baş ağrısı ve epileptik nöbet, karaciğer metastazında halsizlik ve kilo kaybı (64)
4. Paraneoplastik sendromlar; Cushing sendromu, hiperkalsemi, çomak parmak, uygunsuz Antidiüretik hormon (ADH) sendromu, hipertrofik osteoartropati, nörolojik sendromlar bunlar içerisinde daha sık görülenleridir (64,65)

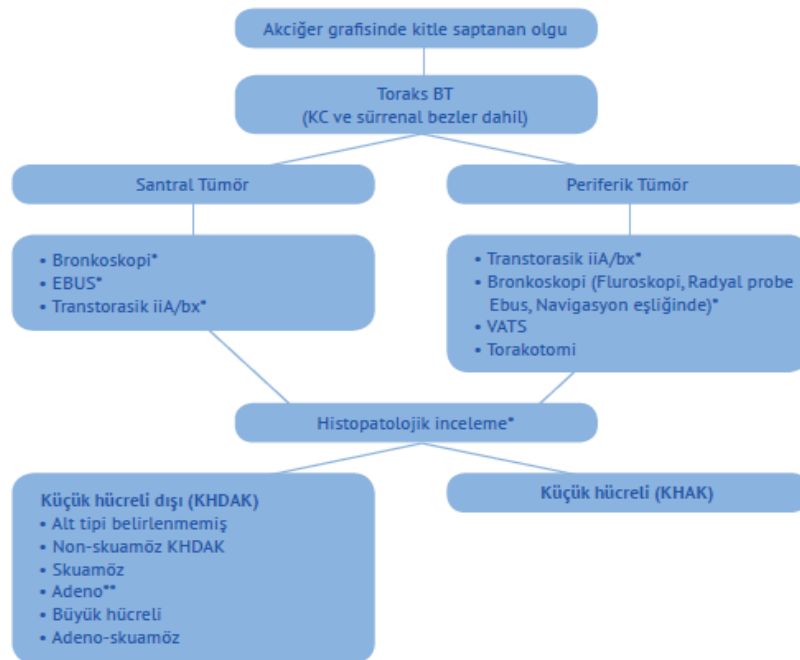
2.1.4.Tanı

Akciğer kanserinin tanı sürecinde non-invaziv ve invaziv tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Non-invaziv olan görüntüleme yöntemleri hastalığın durumunu gösterse de, kanserin histopatolojik tanı ve evrelemesi için invaziv tanı yöntemleri vazgeçilmezdir. (Tablo 2.2)

Tablo 2.2: Tanı Yöntemleri

Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri	İnvaziv Tanı Yöntemleri
Akciğer Radyografisi	-Balgam Sitolojisi
Bilgisayarlı Toraks Tomografisi	-Bronkoskopi (Fleksible / Rijit)
Manyetik Rezonans Görüntüleme	-Transbronşiyal İğne Aspirasyonu (TBİA)
Pozitron Emisyon Tomografisi	-Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS) / Endoskopik Ultrasonografi (EUS)
	-Transtorasik İğne Aspirasyonu (TTİA)
	-Torasentez-Plevra Biyopsisi
	-Servikal Mediastinoskopi
	-Torakoskopi (VATS)
	-Torakotomi

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) ve ACCP (American College of Chest Physicians, Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji) kuruluşlarınca oluşturulan tanı ve evreleme algoritması Şekil 2.9’da verilmiştir (66).



Şekil 2.9. Akciğer kanserinde tanı ve evreleme algoritması (67).

2.1.5. Patolojik Sınıflandırma

Akciğer kanserinin histopatolojik alt tiplerine göre sınıflandırılması, hastalığın seyri ve uygun tedavi yaklaşımı için önemlidir. Akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılmıştır. 1981'den sonra patolojik tanı yöntem ve kriterlerinde birçok radikal değişiklik gerçekleşmiştir ve bu nedenle sınıflama 2004 yılında DSÖ tarafından yeniden düzenlenmiştir (68). (Tablo 2.3) 2004 yılında yayınlanan bu patolojik sınıflama temel alınarak, 2011'de akciğer adeno kanseri sınıflaması International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), American Thoracic Society (ATS) ve European Respiratory Society (ERS) kuruluşları tarafından yeniden düzenlenmiştir (Tablo 2.4).

Tablo 2.3: Akciğer ve plevra tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması (DSÖ 2004) (68)

Malign Epitelyal Tümörler	Mezenkimal Tümörler
Skumöz Hücreli Karsinom	Epiteloid hemanjiyotelyoma
Papiller	Anjiyosarkom
Berrak hücreli	Plöropulmoner blastom
Küçük hücreli	Kondroma
Bazaloid	Konjenital peribronşiyal miyofibroblastik tümör
Küçük Hücreli Karsinom	Diffüz pulmoner lenfanjiyomatozis
Kombine küçük hücreli karsinom	İnflammatuar miyofibroblastik tümör
Adenokarsinom	Lenfanjiyoleiomyomatozis
Adenokarsinom mikst alt tip	Sinovyal sarkom
Asiner adenokarsinom	Monofazik / Bifazik
Papiller adenokarsinom	Pulmoner arter sarkoması
Bronkioloalveolar	Pulmoner ven sarkoması
Non-müsinöz	Benign Epitelyal Tümörler
Müsinöz	Papillomalar
Miks müsinöz ve non-müsinöz yada belirsiz tip	Skumöz hücreli papillom
Müsin salgılayan solid adenokarsinom	Ekzofitik
Fetal adenokarsinom	Ters Yerleşimli
Müsinöz (koloid)	Glandüler papilloma
Karsinom Müsinöz	Miks skumöz hücreli ve glandüler papilloma
Kistadenokarsinom	Adenomalar
Taşlı yüzük adenokarsinom	Alveolar adenoma
Berrak hücreli adenokarsinom	Papiller adenoma
Büyük hücreli karsinom	Tükürük bezi tipi adenom
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Müköz gland adenomu
Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Pleomorfik adenom
Bazaloid karsinom	Diğerleri
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom	Müsinöz kistadenom
Berrak hücreli karsinom	Lenfoproliferatif Tümörler
Rabdoid fenotipinde büyük hücreli karsinom	MALT tipi marjinal zon B-hücre lenfoması

Adenoskuamöz karsinom	Diffüz büyük B hücreli lenfoma
Sarkomatoid karsinom	Lenfomatoid granülomatozis
Pleomorfik karsinom	Langerhans hücreli histiyositozis
İğ hücreli karsinom	Çeşitli Tümörler
Dev hücreli karsinom	Hamartoma
Karsinosarkom	Sklerozan hemanjiom
Pulmoner blastom	Berrak hücreli tümör
Karsinoid tümörler	Germhücreli tümör
Tipik karsinoid	Teratom (matür / immatür)
Atipik karsinoid	Diğer germhücreli tümörler
Tükrük bezi tipindeki karsinomlar	İntrapulmoner blastom
Mukoepidermoid karsinom	Melanoma
Adenoid kistik karsinom	Metastatik Tümörler
Epitelyal-miyoeptelyal karsinom	
Preinvazif lezyonlar	
Skuamöz hücreli in situ karsinom	
Atipik adenomatöz hiperplazi	
Diffüz idyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	

Tablo 2.4: 2011 IASLC, ATS, ERS akciğer adeno karsinomu sınıflaması (69)

Preinvaziv Lezyonlar

- Atipik adenomatöz hiperplazi
- Adenokarsinoma in situ (≤ 3 cm, önceden BAC)
 - Non-müsinöz
 - Müsinöz
 - Miks müsinöz/non-müsinöz

Minimal İnvaziv Adenokarsinoma (≤ 3 cm, ≤ 5 mm lepidik predominant tümör)

- Non-müsinöz
- Müsinöz
- Miks müsinöz/non-müsinöz

İnvaziv Adenokarsinom

- Lepidik baskın (önceden non-müsinöz BAC paterni, >5 mm invazyon)
- Asiner baskın
- Papiller baskın
- Mikropapiller baskın
- Müsin üretimi ile birlikte solid baskın

İnvaziv Adenokarsinom Varyantları

- İnvaziv müsinöz adenokarsinom (önceden müsinöz BAC)
- Kolloid
- Fetal (düşük ve yüksek grade)
- Enterik

2.1.6.Evrelleme

Akciğer kanseri tanısı alan hastaların tedavi planlaması için multidisipliner olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalığın evresi tedavi planlamasını etkileyen en önemli faktördür. Hastalığa uluslararası yaklaşım için tümörün Tumor node metastasis (TNM) sistemi ile evrelendirilmesi gerekir.

TNM evrelleme sistemi, (T) primer tümörün özelliklerini, (N) lenf nodu,(M) metastaz varlığını/yokluğunu tespit eder. Kanser yayılımını kapsamlı olarak değerlendirmek için en çok tercih edilen evrelleme sistemidir (69). TNM evrelendirmesi sonucu I-IV arasındaki evrelerde genel bir hastalık evresi saptanır ve evrelendirme sistemiyle akciğer kanseri hastalarının değerlendirilmesinde uluslar arası standardizasyon sağlanmış olur (70).

TNM evrelleme sistemi ilk kez 1946'da Denoix tarafından önerilmiş, sonra 1966'da Uluslararası Kanserle Savaş Birliği (UICC: Union for Internationale Cancer Control) ve daha sonra 1973 yılında Amerika Lokal Kanser Komitesi (AJCC: American Joint Committee on Cancer) tarafından da kullanılmıştır (70,71). Bu sistem 1986'da AJCC ve UICC tarafından tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evrelleme sistemi gözden geçirilerek yayınlandı, 1997'de bunun bir revizyonu yapılarak kullanıma girdi. Evrelleme çeşitleri klinik, cerrahi, patolojik, tedavi sonrası ve otopsi evrelemesi şeklinde adlandırılır (72). (Tablo 2.5)

Tablo 2.5: Çeşitlerine göre evrelleme

cTNM (Klinik evrelleme)	Hastanın klinik tetkikleri eşliğinde yapılan evrelemedir. Görüntüleme yöntemleri ve mediastinoskopi ile yapılır. Bu evrelemeye göre tedavi planlaması yapılır.
sTNM (Cerrahi evrelleme)	Ameliyatta cerrah tarafından yapılan evrelemedir.
pTNM (Patolojik evrelleme)	Ameliyatta alınan dokuların histopatolojik değerlendirmesi sonucunda yapılan evrelemedir.
rTNM (Tedavi sonrası yeniden evrelleme)	Primer tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici hastalığı bulunan bir hastanın yeniden evrelenmesidir.
aTNM (Otopsi evrelemesi)	Akciğer kanserli bir hastaya yapılan postmortem evrelemedir.

2007 yılında TNM evrelendirme sistemi tekrar gözden geçirildi ve böylece 67725 KHD AK hastasının verileri (19 ülkede, 46 merkezden) kullanılarak 7. TNM

sistemi oluşturularak öneriye sunuldu (73). 2009 yılında ortak protokol ile kabul edilerek yayınlandı. (Tablo 2.6-7-8-9)

Tablo 2.6: T faktörü

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor, balgam veya bronş yıkamada malign hücreler olmasına rağmen bronkoscopi ve görüntülemeye tümör görüntülenemiyor
T0	Primer tümöre ait belirti yok
Tis	Karsinoma insitu
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 3 cm, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale (ana bronşa) invazyon göstermeyen tümör T1a: Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm T1b: Tümör en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2	Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤ 7 cm ya da; ana bronşa invaze ve ana karinaya uzaklığı ≥ 2 cm, visseral plevraya invaze, hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni T2a: Tümör en büyük çapı > 3 fakat ≤ 5 cm T2b: Tümör en büyük çapı > 5 fakat ≤ 7 cm
T3	Tümör > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), mediastinal plevra, diyafragma, frenik sinir, paryetal perikard yapılarından birine invaze ya da ana karina tutulumu olmadan ana karinaya uzaklık < 2 cm ya da bütün bir akciğeri kaplayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör ya da aynı lobda farklı bir nodül olması
T4	Tümör herhangi bir boyutta ve beraberinde; mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özofagus, vertebra korpusu ve ana karina yapılarından birine invazyon ya da aynı taraf akciğerde farklı bir lobda nodül

Tablo 2.7: N faktörü

Nx	Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması
N2	Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerinin tutulması
N3	Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklaviküler veya skalen lenf bezlerinin tutulması

Tablo 2.8: M faktörü

M	Uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi
M0	Uzak metastaz olmaması
M1a	Primer tümör ile farklı lobda satellit nodül olması. Plevral, perikardiyal malign sıvı ya da nodül olması
M1b	Uzak organ metastazı

Tablo 2.9: TNM Evrelemesi

T/M	Subgrup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 >7	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 İnv	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 Satelli	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 İnv	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 İpsi Nod	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

2.1.7. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Tedavisi

Rezeksiyon, evre I ve II KHDAK için kabul gören standart cerrahi tedavi yöntemidir. Rezeksiyon tipi genelde lobektomi olup bilobektomi veya pnömonektomi diğer cerrahi seçenekleridir. Ancak Evre I için solunum kapasitesi açısından kısıtlı olan hastalarda sublober rezeksiyon uygulanabilir. KHDAKnin cerrahi tedavisinde mediastinal lenf nodu diseksiyonu mutlak önerilir. Tam rezeksiyon yapıldıysa kemoterapi ve/veya radyoterapiye gerek yok iken istisnai durumlar şunlardır;

Evre IIB (T3inv) veya Evre IIIA (T4ext) ise tedavi protokolü;

- Superior sulkus tümörü için; neoadjuvan kemoradyoterapi ve cerrahi rezeksiyon sonrası KT
- Toraks duvarı yada invazyon; eşzamanlı kemoradyoterapi-kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon veya cerrahi rezeksiyon
- Unrezetabl tümör ise; definitif eşzamanlı kemoradyoterapi
- Evre IIIA (T3; başka nodül) için uygun tedavi aynı lobda nodüller varsa cerrahi rezeksiyon, N2 varlığında mutlak cerrahiden kaçınılması öneriliyor (74).

2.2. Hücre Adezyon Molekülleri

Hücreler arası birlikteliği sağlayan moleküler birleştiriciler "Hücre Adezyon Molekülleri (Cell Adesion Molecules; CAM) ismini alırlar. Adezyon molekülleri hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde rol oynarlar (75,76).

Hücre adezyon moleküllerin membran bağımlı proteinlerdir ve en önemli görevleri sırasıyla; hücre-hücre bağlantısını sağlamak, sinaptik bağlantılarla hücreler arası haberleşmeyi sağlamak, immun cevap ve lökosit göçü gibi yollarla hücre hareketini gerçekleştirmektir. Bu temel görevlerini yanısıra tromboz, reperfüzyon hasarı ateroskleroz, tümör büyümesi, metastaz, yara iyileşmesi, astım, kollajen doku hastalıkları, alerjik inflamasyon, transplantasyon, anjiyogenez, iskemi, diyabetes mellitus şok, böbrek hastalıkları, rejeksiyon ve karaciğer hastalıkları gibi birçok olayda da rol alırlar (77,78). Bütün bunlara ilaveten; akciğerlerde doku bütünlüğünün sağlanması, hücrelerin çoğalması ve göçünün başlatılması, epitel ve endotel hücrelerinin seçici bariyer oluşturmada adezyon molekülleri görev almaktadır (76,79,80).

Yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre adezyon molekülleri dört grupta incelenir (76,81,82).

- İntegrinler
- İmmunglobulin süper ailesi
- Selektinler
- Kaderinler

2.2.1 İntegrin Molekülleri

İntegrinler hücrelerin birbirlerine bağlanmasını sağlayan transmembran adezyon molekülleridirler (78,83). Heterodimerik yapıda iki α ve β zincirinden meydana gelirler ve bu zincirler birbirlerine birbirlerine nonkovalent olarak bağlanırlar (29,30). Molekülün fonksiyon kazanması için α ve β alt üniteleri birlikte gereklidir. Fakat

bağlanma için özgülüğünün daha çok β alt ünitesiyle ilişkili olabileceği düşünülmekte (76,86–89).

İntegrinler hücrelerin ekstraselüler matrikse tutunabilmesine imkan verirler ve böylece ekstraselüler matriksten hücreye bilgi akışı gerçekleşmesini sağlarlar (84,85). İntegrinler hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar. Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunduktan sonra, inflamatuvar bölgeye göç etmelerini sağlarlar (90,91). Trombozis, embriyolojik gelişim, yara iyileşmesi, hemostazis, immün ve immün olmayan savunma mekanizmaları gibi pekçok fizyolojik olayda görev alırlar. VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor ve EGF; Epidermal Growth Factor gibi büyüme faktörlerinin reseptörüdürler ve bu sayede de sinyal iletiminde rol oynamaktadırlar. İntegrinler, hücre içi etkilerini protein kinazlar aracılığıyla gerçekleştirmektedirler.

2.2.2. Selektin Molekülleri

Endotel hücresi ve lökositlerin yüzey kısımlarında bulunan, transmembran yapılı yüzey glikoproteinleridir. Ligandları genelde glikoprotein yapılıdır. Diğer adezyon molekülleri sadece protein-protein bağlanması gerçekleştirebilirken selektinler karbonhidratlara da bağlanabilirler (92–94).

Lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına yerleşmesinde ve ayrıca, lökositlerin damar endoteline yapışmasında ve yuvarlanma hareketi yapmalarında görevlidirler. Yuvarlanma sonucu ortamda sitokin ve lipid moleküllerinin artmasından dolayı, inflamatuvar hücrenin üzerindeki L-selektinler aktive olurlar ve dökülürler. Dökülen L-Selektinlerin yerine bağlanmayı daha kuvvetli yapan integrin molekülleri gelirler (76,95).

Bulundukları hücre çeşidine göre isimlendirilirler; (L) Selektin-Lökosit, (E) Selektin-Endotelial ve (P) Selektin-Trombosit (78,94).

2.2.2.1. L- selektinler

Ailenin ilk tanımlanmış üyesidirler ve en küçük selektin molekülüdür. Doğal T ve B hücreleri, protimosit, kemik iliği, granülosit ve monositler üzerinde yapısal olarak ifade edilirler (92). Nötrofillerin yuvarlanma hareketinden sorumludurlar. Hücre aktive olduktan sonra hücre membranında en hızlı yer alan selektinler L-Selektinlerdir (78,96,97).

2.2.2.2. E- selektinler

Endotel hücrelerinin yüzey kısımlarında, Tümör Nekrozis Faktör (TNF), endotoksin veya İnterlökin-1 uyarısıyla ifade edilirler. Lökositlerin gevşek bir şekilde endotele tutunmasını sağlarlar (98,99). Lökosit göçünde nötrofil adezyonunda P-selektinle birlikte görev alırlar. E-selektinler, monosit ve granülositlerin yapışmasını kolaylaştırırlar ve yalnızca endotel hücrelerinden salınırlar (100,101).

2.2.2.3. P- selektinler

En büyük selektin molekülüdürler. E-selektinlerle beraber lökositlerin endotel üzerine gevşek olarak tutunmalarını sağlamaktadırlar ve trombositlerin ve endotel hücrelerinin üzerinde bulunurlar (101). P-selektinler, endotel hücrelerine özgün Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan α granüllerinde hazır olarak bulunurlar ve trombin, histamin ve kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılarak çok hızlı bir şekilde ifade edilirler (91,102– 104).

Üç grup selektinlerin üç grubu birden, lökositlerin yuvarlanmasında görevlidirler, sadece aracılık hızları farklıdır. L-selektin, akım halindeki hücreleri yakalamada en etkili rolü oynar, durağan yuvarlanmada E-selektin etkilidir ve P-selektin ise her ikisini de başlatıp yuvarlanmayı devam ettirebilmektedir (91,104). Yapılan hayvan (fare) deneyleriyle selektinlerin fonksiyonları belirlenmiştir. Bu selektinlerin eksikliğinde ise pekçok anormalliklerin saptandığı bildirilmiştir (91,102).

2.2.3. İmmunglobulin Süper Ailesi

Yapısal olarak bir transmembran bölge ile sitoplazmik kuyruktan oluşurlar ve bu yapıları ile İmmunglobulinlere (Ig) benzedikleri için isimlerini burdan almışlardır. Bu ailenin molekül çeşitliliği çok fazladır. Heterofilik ve homofilik etkileşimleri mevcuttur ve disülfid bağları ile birbirlerine bağlanmaktadır. Sistemik ve nöral spesifik olmak üzere iki grupta toplanmaktadır (76,105). Hemostaz, immünite, inflamasyon ve morfojenez olaylarında hücrelerin tanınmasında önemli role sahiptirler. Viral ya da paraziter proteinler için reseptör olarak da görev yapmaktadırlar (94,106).

Bulundukları hücre çeşidine göre sınıflandırıldığında altı grupta incelenirler; trombosit endotelial hücre adezyon molekülü, L1-hücre adezyon molekülü, hücreler arası adezyon molekülü, vasküler hücre adezyon molekülü, lökosit fonksiyonu adezyon molekülü ve sinirsel hücre adezyon molekülü (91,107,108).

2.2.3.1. Hücreler Arası Adezyon Molekülü (ICAM)

Mononükleer hücrelerden, endotelial hücrelerden ve granüositlerden salınırlar. İmmun ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda, lökositlerin yapışmasında ve migrasyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Yapı ve görev bakımından ele alındığında üç alt grupta değerlendirilmektedirler (99,109).

2.2.3.1.1. Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1)

Bir C terminal uca ve bir de N terminal uca sahiptirler. İlk kez 1991 yılında, Seth ve arkadaşları tarafından immunoblotting yöntemiyle serumda tespit edilmiştir (76). Lökositler ve damar endotel hücreleri tarafından ifade edilirler (76,110). ICAM-1 seviyeleri infeksiyon, HIV infeksiyonu, inflamasyon, kanser ve birçok tümörün karaciğer metastazı sırasında artmaktadır. ICAM-1 ayrıca antijen sunumu, T-hücre uyarılması ve T-hücre sitotoksitesinde de rol oynamaktadır (101).

ICAM-1 molekülleri T lenfositler, nötrofiller ve eozinofillerin göçünde önemli bir yere sahiptirler (111). ICAM-1 molekülleri, Plasmodium falciparum ve rinovirüsler için reseptör görevi görürler (107). İnflamasyonun erken evresinde önemli immünolojik belirteçlerden biridirler ve erken sepsis tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanmışlardır (112).

2.2.3.1.2. Hücreler Arası Adezyon Molekülü-2 (ICAM-2)

Monositlerde ve lenfositlerde bulunan, 55-65 kDa büyüklüğünde ve iki tane Ig benzeri domain içeren moleküllerdir. Ligand olarak CD18/CD11aya bağlanmaktadır. ICAM-2nin endotel hücrelerinde ifadesi ICAM-1den daha fazladır. ICAM-2nin inflamasyondaki rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (94,113,114).

2.2.3.1.3. Hücreler Arası Adezyon Molekülü-3 (ICAM-3)

120-160 kDa büyüklüğüne sahip ve Ig benzeri 5 domaine sahip moleküllerdir. Antijen sunan hücrelere T hücrelerinin bağlanmasını sağlamaktadırlar. %48 oranında ICAM-1le benzerlik göstermektedirler. İmmun yanıtın başlamasında roller olabilecekleri düşünülmektedir (101). Sadece aktif olmayan lökositler üzerinde bulunurlar (90,91).

2.2.3.1.4. Kaderinler

120.000-140.000 kDa arasında bir molekül ağırlığına sahiptirler ve genellikle 110 aminoasitten meydana gelirler. Yapı ve fonksiyonları bakımından Ca^{2+} bağımlı

transmembran glikoproteinleridir. (115). Zaten yapılarında bulundurdıkları Ca^{+2} dan ötürü bu ismi almışlardır. Adezyon bölgesinin yanı sıra bir de Ca^{+2} bağlayıcı bölge içerirler (116). Bu moleküller Morfogenezi ve farklılaşmayı hızlandırırlar. Embriyo morula safhasındayken, blastomerler arası bağlantı kurulması ve de hücresel bütünlüğün sağlanmasında önemli rol oynarlar (76,111).

Yapısal olarak iki bölgeden oluşurlar; C ve N terminali. Fakat C terminalinin bulunduğu bölge kateninlerle ilişkisini sağlamak üzere özelleşmiştir (76,117). α , β ve γ katenin olmak üzere üç sitoplazmik protein bulunmaktadır (36,63). α katenin aktin mikrofilamentleriyle bağlantıya aracılık eder (91,118). Kaderinler, hem reseptör, hem ligand görevi görürler, yani homofiliktirler (120).

Hücrelerin bağlantı yerlerinde yoğunlaşmışlardır ve görevlerini yapabilmek için sitoplazmik proteinlerle ilişki halinde olmaları gerekir. Ekspresyonları hücre differansiasyonu ile değişim gösterir (101,116,121). Hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozuktur. Hücre ilişkilerinin neoplastik progresyon ve azalmış adezyonla ilişkisi gün geçtikçe daha belirginleşmektedir (122).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hasta örnekleri temini

Çalışmada hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere iki farklı grup kullanıldı. Birinci grup KHDAK tanısı koyulmuş bireylerden oluşan hasta grubu, ikinci grup ise herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubudur.

KHDAK tanısı konulmuş hastalar İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafınca takibi gerçekleştirilen kadın ve erkeklerden seçilmiştir. İlk olarak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05/01/2017 tarih ve 6571 sayısıyla etik kurul onayı alınmıştır, aynı zamanda çalışmaya dahil edilecek gönüllülere ameliyatları öncesinde, yapılacak araştırmayla ilgili bilgilerin olduğu bilgilendirilmiş gönüllü onam formu okutularak imzalatılmıştır. Hastalardan kan örnekleri alınarak steril EDTA lı tüplere aktarıldı ve soğuk zincirle İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalına ulaştırıldı.

Kit protokolüne ve tuzla çöktürme yöntemine uygun olarak, hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan kanlardan DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNAların konsantrasyonları Nanodrop spektrofotometresi kullanılarak ölçüldü. DNAlar son konsantrasyonları 100 ng/μl olacak biçimde sulandırıldılar. Son olarak, kit protokolüne uygun izole edilmiş DNAlar çalışma yapılana kadar -20 dereceye sahip dondurucuda muhafaza edildi.

3.1.2. Çalışmada Kullanılmış Kimyasallar

- Agaroza (Promega MBG)
- Amonyum asetat (Sigma A-8920)
- Asetik asit (Merck K-04134156)
- Beta-merkapto-etanol (Sigma, M7522)
- Etidyum bromür (Sigma E-8751)
- Etil alkol (%99) (Merck)

- Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA) (Sigma, 9884)
- Hidroklorik asit (Sigma, H1758)
- Hidrojen peroksit (Sigma, 349887)
- İzopropanol (Sigma, 19516)
- Ksilen siyanol (Sigma, X4126)
- PBS (Fosfat tampon çözeltisi)
- Proteinaz K (Sigma, P2308)
- pUC8 DNA size marker (MBI Fermentas)
- Sodyum borohidrid (MERCK)
- Sodyum Dedodesil Sülfat (SDS) (Sigma, L4390)
- Sodyum hidroksit (Merck C754962)
- Sodyum Klorid (NaCl) (Sigma, S3014)
- Taq DNA polimeraz (MBI Fermentas)
- Tripan mavisi (Gibco, 15250061)
- Tris Baz (BioChemika, 93362)

3.1.3. Çalışmada Kullanılmış Kitler

- PureLink Genomic DNA Mini Kit (LifeTech)
- Human Serum ICAM-1 Elisa Kit

3.1.4. Çalışmada Kullanılmış cihazlar

- Buzdolabı (+ 4 °C Beko, Arçelik)
- Derin Dondurucu (-20 °C Beko)
- Çeker Ocak (Opas)
- Distile su cihazı (Millipore)
- Etüv (Heraeus) (Nüve)

- Güç kaynağı (Stratagene)
- Hassas terazi (Shimadzu)
- Isı bloğu (Fisher scientific model111004)
- Masaüstü mini santrifüj (Eppendorf) (Hettich)
- Otomatik pipetler (Gilson) (Eppendorf)(Thermo)
- PZR cihazı (Thermal Cycler) (BioRad)
- PH metre (Corning)
- Spektrofotometre (NanoDrop)
- Su banyoları (Fisher scientific)
- Laminar kabin (Hepa filtreli) (Thermo, Scientific)
- İnkübatörler (37°C - 56°C Elektro Mag)
- Masaüstü mini Santrifüj (Hettich)
- Orbital çalkalayıcı (Thermo, Scientific)
- Elektroforez Sistemi (E-C 350 MIDICELL)
- Güç kaynağı (E-C Apparatus Corporation)
- Mikrodalga fırın (Philco)
- UV transilluminator (Stratagene UV/White light)

3.1.5. Çalışmada kullanılmış tampon solüsyonları ve çözeltiler

• **Eritrosit Parçalama Çözeltisi (Red Blood Lysis buffer, RBL):**

200 µl 0,5 M Etilen diamintetraasetat (EDTA), 1 gram Potasyum bikarbonat, 8,74 gram Amonyum klorür tartılır ve erlen içerisine alınır. Çözeltinin pH'sı 1N NaOH ile 7,4 olarak ayarlamak için 900 ml distile su eklendi. Çözelti balon joje içerisine alındı ve daha sonra çözelti ısıya dayanıklı cam şişelere aktarıldı. 120 °C'de 15 dakika otoklavlama işlemi gerçekleştirildi, ileri zamanda çalışılmak üzere +4°C'de muhafaza edildi.

• **Lökosit Parçalama Çözeltisi (White Blood Lysis buffer, WBL):**

25 ml 4 M NaCl ve 50 mL 0,5 M Etilendiaminasetat (EDTA) balon jokeye konuldu ve 1 litre olacak şekilde tamamlandı. Sterilizasyon için 120 °C’de 15 dakika otoklavlandı. Çalışılmak üzere oda sıcaklığında muhafaza edildi.

• **Proteinaz K (20mg/ml):**

20 mg Proteinaz K tartıldı ve steril bir tüp içine alınarak 1 ml’ye tamamlamak için distile su eklendi. Çalışılmak üzere -20 °C’de saklandı.

• **Amonyum Asetat (9M NH₄Ac) :**

732.26 g NH₄Ac alınarak 1000 ml’ye tamamlamak için distile su eklendi, sterilizasyon için 0.2 mikronluk filtreden geçirildi ve oda ısısında saklandı.

• **Etidyum Bromür (10 mg/ml)**

1 gram Etidyum bromür tartıldı ve 10 ml’ye tamamak için distile su eklendi.

• **Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)%10 (pH 7.2)**

10 gram Sodyum dodesil sülfat tartımı yapıldıktan sonra beher içerisine konuldu ve üstüne 80 ml distile su ilave edildi. Manyetik karıştırıcı ile çözdürüldükten sonra pH’sı 7,2 olarak ayarlandı. Sterilizasyon için 0.2 mikronluk filtreden geçirildi ve oda ısısında saklandı.

• **Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA 0,5 M)**

186,1 gram Etilendiamintetraasetat (EDTA) tartıldı ve beher içerisine konularak üzerine 800 ml distile su ilave edildi. Manyetik karıştırıcıyla çözülmesi sağlandı ve NaOH çözeltisi ile pH’sı 8,0’e ayarlandı ve distile su eklenerek 1 litreye tamamlandı. Sterilizasyon için 120 °C’de 15 dakika otoklavlandı.

• **Tris EDTA (TE) pH: 8.0:**

10 ml 1 M Tris-HCL (pH 8.0) ve 20 ml 0.5 M EDTA alındı ve 1000 ml’ye tamamlamak için distile su eklendi ve otoklavlanarak oda sıcaklığında muhafaza edildi.

• **Tris-HCL pH 8.0:**

121.1 g Tris-HCL alındı ve distile su ile 1000 ml'ye tamamlandı. pH'ı HCl ile titre edilerek 8.0'e ayarlandı.

• **5 X TBE (Tris baz-Borik asit-EDTA)**

27,5 gram borik asit ve 54 gram Tris baz tartıldı ve beher içerisine konuldu. Üstüne 20 ml 0,5 M EDTA (pH 8,0) ilave edildi ve 800 ml distile su eklendi. Çözelti 1 litreye tamamlanmak için balon jojeye aktarıldı ve son olarak sterilizasyon için 120 °C'de 15 dakika otoklavlandı. Oda sıcaklığınca muhafaza edildi.

3.2. Yöntemler

3.2.1. DNA izolasyonu

3.2.1.1. Tuzla Çöktürme Metodu Kullanılarak DNA İzolasyonu

Steril EDTA lı tüp içerisine periferik kan örneği alındıktan sonra çalışmak için falkon tüpü içerisine aktarıldı. 1/3 oranında (30 ml) eritrosit parçalama çözeltisi üzerine eklenerek karıştırıldı ve sonra +4 °C'de 20 dakika beklemeye bırakıldı. Bekleme sonrası örnekler 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj işlemiyle süpernatant kısımları ayrılarak atıldı ve pelletlerin tamamen süspanse edilmesi sağlanarak üstüne başlangıç hacminin 2 katı kadar (15-20 ml) eritrosit parçalama çözeltisi ilave edildi. 1500 rpm'de 10 dakika örneklerin santrifüjü gerçekleştirildi ve süpernatantları ayrılarak atıldı ve süspanse edilmesi sağlandı. Süspanse olan pellete 500 µl %10'luk SDS, 50 µl proteinaz K (20mg/ml) ve 10 ml lökosit parçalama çözeltisi (WBL) ilave edildi ve ardından 56 °C su banyosunda bir gece inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 3,7 ml 9,5 M Amonyum asetat çözeltisi eklenip hafif bir şekilde karıştırıldı, 4500 rpm'de 20-30 dakika santrifüj edilmesi sağlandı. DNA içeren üst kısımlar falkon tüplere alınarak çökelti kısımları atıldı. Kalan üst kısmın üstüne iki katı hacminde %99'luk etil alkol ilave edildi. Alkol eklenince yüzeye çıkmaya başlayan DNA bir pipet ile alındı ve 1,5 ml'lik ependorf tüplerine aktarıldı. Üzerine dH₂O eklendi ve böylece DNA'nın çözdürülmesi gerçekleşti. DNA kalitesinin belirlenmesi NanoDrop spektrofotometre ile gerçekleştirildi. İzole olan DNAlar daha sonra kullanılmak üzere -20 °C'de muhafaza edildi.

3.2.1.2. Kitle DNA İzolasyon Protokolü

Su banyosu 55 °C olarak ayarlandı ve ependorf tüpünün içerisine 200 µl kan örneğinden konuldu. Örneğin üzerine 20 µl RNase A ve 20 µl Proteinaz K ilave edildi. Kısa süre vortekslendikten sonra oda ısısında 2 dakika inkübasyona bırakıldı. Üstüne 200 µl liziz/bağlayıcı tampon eklenerek, homojen bir karışım elde edinceye kadar vortekslendi. Karışım 55 °C'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra karışımın üzerine 200 µl %96-100'lük etanol ilave edildi ve kısa süre vortekslendi. Yıkama tamponu 1 ve 2'ye % 96-100'lük etanol eklenerek iyice karıştırıldı ve oda sıcaklığında muhafaza edildi. Daha sonra bu karışım spin kolonuna eklendi. Kolonun santrifüjü oda sıcaklığında 8000 rpm'de 1 dakika olarak gerçekleştirildi. Spin kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi ve eski toplama tüpü atıldı. Kolon içerisine 500 µl etanollü yıkama tamponu 1 ilave edildi ve sonra oda sıcaklığında 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. Temiz bir toplama tüpüne spin kolon yerleştirildi ve eski toplama tüpü atıldı. Kolon içerisine 500 µl etanollü yıkama tamponu 2 ilave edildi. Oda sıcaklığında maksimum hızda 3 dakika kolonun santrifüjü gerçekleşti ve toplama tüpü atıldı. Sonra spin kolon 1,5 ml'lik ependorfa aktarıldı. Kolon üzerine 200 µl elüsyon tamponu ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübasyona bırakıldı ve sonra maksimum hızda 1 dakika santrifüj edildi. Yeni bir steril 1,5 ml'lik ependorf alınarak içerisine 200 µl elüsyon tamponu eklendi ve sonra maksimum hızla 1,5 dakika santrifüj edildi. Artık ependorf içerisinde DNA mevcuttur. Bu durumda kolon çıkartılıp atıldı. DNAlar daha sonra kullanılmak üzere -20 °C'de muhafaza edildi.

3.2.2. DNA konsantrasyonunun belirlenmesi

İzolasyon sonucu elde edilen DNA örneklerinin miktarını tayin etmeden önce her bir örnekten 20µl alınarak üzerine 380µl 0,5X TE tamponu ilave edildi ve böylece 1/20 dilüsyonu sağlandı. Sonrasında ise spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında OD ölçüm işlemi gerçekleştirildi.

Yapılan bu ölçümlerle DNA'nın konsantrasyonu ve saf olup olmadığı belirlendi. 260 nm dalga boyunda yapılan ölçüm değeri aşağıda verilen formüle uygulandı ve DNA konsantrasyonu hesaplanmış oldu.

DNA Konsantrasyonu: $OD_{260} \times 50\mu g/ml \times \text{Sulandırma oranı}$

Hem 260 hem de 280 nm'deki OD oranı hesaplanarak DNA'nın saflık derecesi belirlendi. DNA'nın OD260/ OD280 değeri yaklaşık 1,8 olduğunda yeterince iyi saflıkta kabul edildi. Bu oranın 1,8'den küçük olması ortamda fenol veya protein varlığını göstermektedir. OD260/OD280 değerinin 2'den büyük olması ise ortamda RNA varlığını göstermektedir.

3.2.3. ICAM-1 469 gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi

3.2.3.1. ICAM-1 469 gen polimorfizminin tespitinde kullanılan primer dizileri

ICAM-1 469 ilgili gen bölgesinin amplifikasyonunda kullanılan primerlerin nükleotid dizilimi aşağıda verildiği şekildedir.

İleri primer: 5'-GGA ACC CAT TGC CCG AGC-3'

Geri primer: 5'-GGT GAG GAT TGC ATT AGG TC-3'

3.2.4. Integrin β -3 gen polimorfizmlerinin tespit edilmesi

3.2.4.1. Integrin β -3 gen polimorfizminin tespitinde kullanılan primer

Integrin β -3 ilgili gen bölgesinin amplifikasyonunda kullanılan primerlerin nükleotid dizilimi aşağıda verildiği şekildedir.

İleri primer: 5'-GCT CCA ATG TAC GGG GTA AAC-3'

Geri primer: 5'-GGG GAC TGA CTT GAG TGA CCT -3'

3.2.5. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction-PZR)'da kullanılan kimyasal maddeler ve PZR'in hazırlanışı

DNA Taq polimeraz enzimi (5 U/ μ l) (Intron Biotechnology, i-StarTaq™ DNA Polymerase): 25 μ l'lik PZR reaksiyonuna ilave edilerek son konsantrasyonun 1 ünite olması sağlandı.

3.2.5.1. PZR karışımının hazırlanışı

Tablo 3.1'de belirtilen bileşenler toplam hacmi 25 μ l olacak şekilde sırasıyla 0,5 ml steril tüplere eklendi. PZR karışımının hazırlanma işlemlerinin tümü soğukta (buz üzerinde) ve steril çalışma kabininin içerisinde gerçekleşti.

Tablo 3.1: PZR Karışımı İçeriğindeki

PZR Karışımı	dH ₂ O	Mg Free	MgCl ₂ (25 mM)	dNTP (2,5 mM)	İleri primer (10 pmol/ μ l)	Geri primer (10 pmol/ μ l)	Taq polimeraz (5 U/ μ l)
Miktar	17,2 μ l	2,5 μ l	1,5 μ l	1,5 μ l	0,5 μ l	0,5 μ l	0,3 μ l

Hazırlanan PZR karışımından 24'er µl alınarak örnek sayısı kadar 0,2 ml'lik tüplere dağıtıldı. Sonrasında her tüpe 1 µl DNA ilave edildi. Daha önceden 95 °C sıcaklığa çıkartılmış PZR cihazına (Biorad Thermal Cycler) örnekler konularak PZR işlemi başlatılmış oldu.

3.2.5.2. PZR Şartları

ICAM-1 469 gen polimorfizmini tespit etmek için kullanılan ileri ve geri primerler için bağlanma sıcaklığı optimize edildi ve optimizasyon sonucu saptanan 57 °C sıcaklık kullanıldı (Tablo 3.2).

Integrin β-3 gen polimorfizmini tespit etmek için kullanılan ileri ve geri primerler için bağlanma sıcaklığı optimize edildi ve optimizasyon sonucu saptanan 59 °C sıcaklık kullanıldı (Tablo 3.3).

Tablo 3.2: ICAM-1 469 Gen Polimorfizmi PZR Reaksiyon Şartları

İşlem	Sıcaklık	Süre	
Ön Denatürasyon	95 °C	5 dk	
Denatürasyon	94 °C	45 sn	} 35 Döngü
Primer Bağlanması	57 °C	45 sn	
Zincir Uzaması	72 °C	45 sn	
Son Uzama	72 °C	5 dk	

Tablo 3.3: Integrin β-3 Gen Polimorfizmi PZR Reaksiyon Şartları

İşlem	Sıcaklık	Süre	
Ön Denatürasyon	95 °C	5 dk	
Denatürasyon	94 °C	45 sn	} 35 Döngü
Primer Bağlanması	59 °C	45 sn	
Zincir Uzaması	72 °C	45 sn	
Son Uzama	72 °C	5 dk	

3.2.6. %2'lik agaroz jel hazırlanması aşamaları

4 gr agaroz (Promega MBG) tartıldı ve erlen içerisine konuldu. Üstüne son hacmi 200 ml yapacak şekilde 1xTBE tamponu ilave edilerek mikrodalga fırında çözdürülmesi sağlandı. Erlenin ısısı elle tutulabilecek dereceye geldiğinde (50-55°C) 4,5 µl etidyum bromür (10 mg/ml) eklendi. Yatay jel yatağı içine hazırlanan jel dökülerek, tarak yerleştirildi ve donana kadar beklendi. Jel donduktan sonra tarak dikkatli bir şekilde çıkarıldı ve yükleme kuyucuklarına sahip jel, örnek yüklemek için hazır hale getirildi

3.2.6.1. PZR ürünlerinin %2'lik jele yüklenmesi işlemi

%2lik jel hazırlandıktan sonra jelin üzeri 2-3 ml aşacak şekilde 1xTBE tamponu eklendi. 7 µl PZR ürününe, 3 µl 6xLoading Dye (Intron Biotechnology) eklenerek pipetlemeyle karıştırıldı. Kuyucuklara 10 µl'lik örnek karışımı hızlıca yüklendi ve yükleme işlemi tamamlanınca jel tankının kapağı kapatıldı. Sonrasında güç kaynağı (E-Capparus Corporation, E-C4000P) 250 miliamper 120 volt elektrik gücüne ayarlandı ve elektroforez jel yürütülmesi gerçekleştirilmiş oldu.

3.2.6.2. PZR ürünlerinin gözlemlenmesi

Yürütme tamamlandıktan sonra UV ışık altında (304 nm dalga boyunda) PZR ürünleri gözlemlendi ve UV transillüminator düzeneğinde fotoğrafları çekildi. PZR reaksiyonu sonucunda ICAM-1 geninden 223 bp'lik, Integrin β-3 geninden 282 bp'lik ürün ortaya çıkması beklendi.

3.2.7. ICAM-1 469 geni PZR ürünlerinde BstUI enzimiyle kesim işlemi

3.2.7.1. BstUI enzimiyle kesimde kullanılan kimyasallar

BstUI Kesim enzimi (10 U/µl) (Thermo Fisher Scientific):

BstUI kesim enzimi 10X Buffer R tamponuyla beraber kullanıldı. BstUI enziminin tanıdığı dizi ve kesim yerleri şu şekildedir:



3.2.7.2. BstUI Enzimiyle Kesim İşlemi

Kesim işlemi, Tablo 3.4’de gösterilen çözeltilerin ve ardından BstUI kesim enziminin eklenmesiyle gerçekleştirildi. 223 bç’lik PZR ürünü kesimi BstUI kesim enzimiyle 37 °C’de 2 saat inkübasyona bırakılması işlemleriyle gerçekleştirildi.

Tablo 3.4: BstUI enzimiyle kesim işleminin içeriği

Kesim Karışımı	ddH ₂ O	10X Buffer R Tamponu	BstUI enzimi (10 U/μl)	PZR ürünü
Miktar	4,25 μl	0,5 μl	0,25 μl	5 μl

3.2.8. Integrin β-3 geni PZR ürünlerinde MspI enzimiyle kesim işlemi

3.2.8.1. MspI Enzimiyle Kesimde Kullanılan Kimyasallar

MspIKesim enzimi (10 U/μl) (Thermo Fisher Scientific):MspIenzimi 10X Buffer Tango tamponu ile beraber kullanıldı. MspIenziminin tanıdığı dizi ve kesim yerleri şu şekildedir:



3.2.8.2. MspI Enzimiyle Kesim İşlemi

Kesim işlemi Tablo 3.5’de belirtilen çözeltilerin ve MspIenziminin sırasıyla eklenmesi ile gerçekleştirildi. 282 bçlik PZR ürünü kesimi MspI enzimiyle 7 °C’de 16 saat inkübasyona bırakılması işlemleriyle gerçekleştirildi.

Tablo 3.5: MspI enzimiyle kesim işleminin içeriği

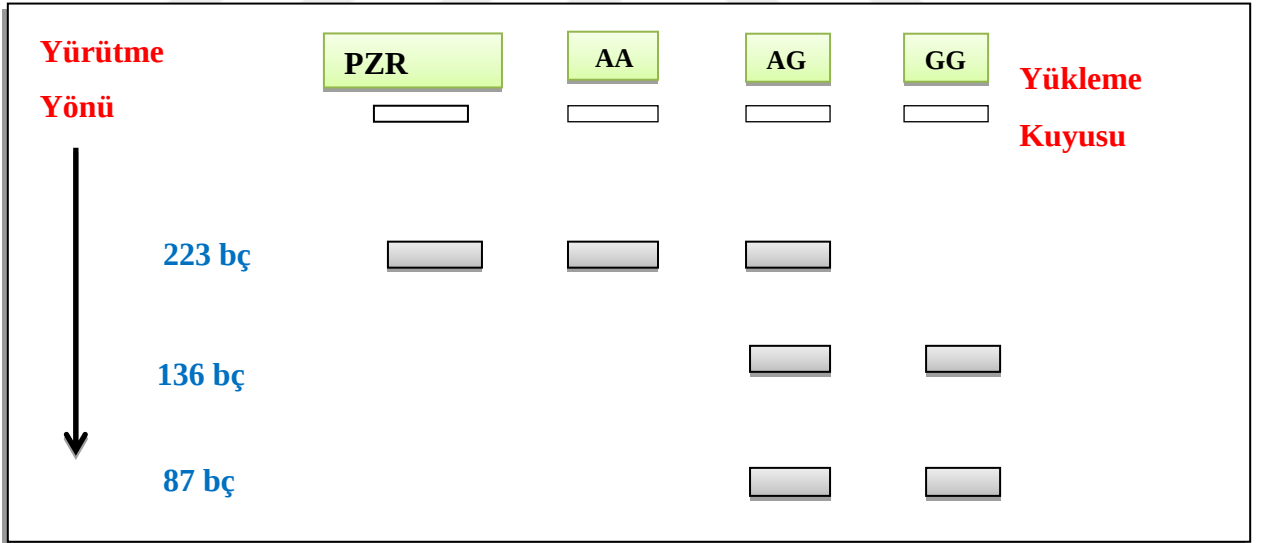
Kesim Karışımı	ddH ₂ O	10X Buffer Tango Tamponu	MspI enzimi (10 U/μl)	PZR ürünü
Miktar	2,75 μl	2 μl	0,25 μl	5 μl

3.2.9. ICAM-1 469 (A→G) ve Integrin β-3 (T→C) gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi ve kontrolü

%2'lik agaroz jel hazırlandı. 8 µl ilgili kesim enzimleriyle kesilen PZR ürünlerinden ve 2 µl yükleme tamponundan alınarak karıştırıldı ve %2'lik agaroz jeldeki yükleme kuyularına yükleme yapıldı. Ayrıca DNA moleküler marker (Fermentas PUC 19, 50 bp marker veya 100 bp marker) da eklenerek kesim ürünleriyle beraber yürütüldü. Yürütme sonrası jel üzerinde oluşan bantlar, UV ışık altında gözlemlendi.

3.2.9.1. ICAM-1 469 (A→G) (rs:5498) Gen Polimorfizminin Değerlendirilmesi

Uygun koşullar altında BstUI enzim ile kesilen PZR ürünlerinden AA genotipine sahip örnekler 223 bç büyüklüğünde tek bant verirken, homozigot GG mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 136 bç ve 87 bç olmak üzere iki bant vermektedir. Heterozigot yani AG genotipine sahip mutasyonlu PZR kesim ürünleri ise 223,136 ve 87 bç olmak üzere üç bant vermektedir (Şekil 3.1).

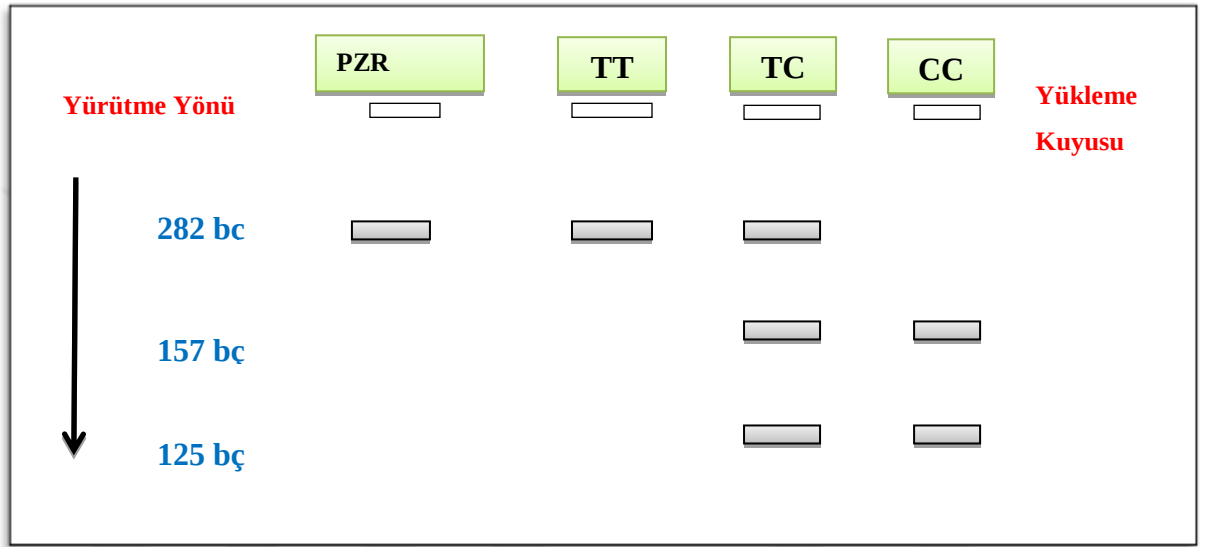


Şekil 3.1: ICAM-1 (A→G) Gen Polimorfizminin Şematik Jel Görüntüsü

ICAM-1 469 gen bölgesinin polimorfizmine ait PZR ürünleri %2'lik agaroz jelde yürütülerek kontrol edildi. Agaroz jelde ICAM-1 469 (A→G) polimorfizminin tespiti için 223 bç'lik (Şekil 3) özgül PZR ürününe ait bantlar elde edildi. Bu bantlar gözlemlendikten sonra BstUI enzimi ile kesimi gerçekleştirildi.

3.2.9.2. Integrin β -3 (T→C) (rs:5918) gen polimorfiziminin değerlendirilmesi

Uygun koşullar altında MspI enzim ile kesilen PZR ürünlerinden TT genotipine sahip örnekler 282 bç büyüklüğünde tek bant verirken, homozigot CC mutasyonu içeren PZR ürünleri, enzim kesimi sonrası 157 bç ve 125 bç olmak üzere iki bant vermektedir. Heterozigot yani TC genotipine sahip mutasyonlu PZR kesim ürünleri ise 282, 157 ve 125 bç olmak üzere üç bant vermektedir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Integrin β -3 (T→C) Gen Polimorfizminin Şematik Jel Görüntüsü

3.2.10. ELISA

KHDAKlı hastalar ve sağlıklı kontrollere ait kandan elde edilen serumda Human ELISA kit kullanılarak, kit protokolüne uygun olarak serum ICAM düzeyleri ölçülmüştür.

3.2.11. Sonuçların değerlendirilmesinde kullanılacak istatistiksel yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS 17.0 paket program kullanılmıştır. istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

Genotip ve allellerin görülme sıklığının gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Ki kare testi ve Student's t testi kullanılmıştır. Allel sıklıkları gen sayımı yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Integrin β -3 (ITGB3) ve ICAM-1 K469E polimorfizmlerinin hasta ve kontrol gruplarındaki genotip ve alel dağılımları incelenerek akciğer kanseri gelişimindeki olası riskleri belirlenmeye çalışılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. İstatiksel Analiz Sonrasında Elde edilen Bulgular

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından hastalığı teşhis edilmiş ve takip edilen 12 kadın, 57 erkek olmak üzere toplamda 69 KHDAK hastası çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise, herhangi hastalığı olmayan 49 kadın, 71 erkek olmak üzere toplam 120 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen gruplara ait özellikler Tablo 1’de gösterilmiştir. Hasta ile kontrol grubu yaşları ele alındığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir. Yaşa göre yapılan değerlendirmede sağlıklı bireylerin yaş ortalaması $53,71 \pm 15,25$ hasta bireylerin yaş ortalaması $60,46 \pm 10,66$ olarak belirlenmiştir (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Çalışma Gruplarına Ait Veriler

Parametreler			Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanser Hastaları (n:69)	Sağlıklı kontroller (n:120)	<i>P değeri</i>
Yaş (year) mean ± (SD)			60,46 ± 10,66	53,71 ± 15,25	>0,05
Cinsiyet	Erkek	n	57	71	<0,001
		%	82,6	59,2	
	Kadın	n	12	49	
		%	17,4	40,8	
Sigara İçme durumu	Var	n	63	-	<0,001
		%	91,3	-	
	Yok	n	6	120	
		%	8,7	100	
Sigara kullanımı Paket/yıl			44,55 ±28,16	-	<0,001
n (%) < 30 paket/yıl			14 (20,3)	111 (92,5)	
n (%) ≥ 30 paket/yıl			55 (79,7)	9 (7,5)	

Tablodaki değerler $X \pm SD$ olarak verilmiştir. Gruplararası analiz Student T Testi ve Kikare (χ^2) ile gerçekleştirilmiştir.

Küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaların klinik ve patolojik özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların %43,5'i I. derece, %29'u II.derece, %32'si III.derece, %4,3'ü ise IV.derece tümörlerin olduğu belirlenmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları tümör histolojisine göre değerlendirildiklerinde %3,8'inin büyük hücreli, %43'ünün skuamöz hücreli, %39,2'sinin adenokarsinom olduğu saptanmıştır (Tab.lo 4-2)

Tablo 4-2: Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri

Parametreler	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanser Hastaları (%)
Tümör Derecesi	
T1	43,5
T2	29
T3	23,2
T4	4,3
Lenf Nod Metastazı	
No	66,7
N1	30,4
N2	2,9
Histolojik tip	
Büyük Hücreli	3,8
Skuamöz Hücreli	43
Adenokarsinom	39,2
Diğer	13,9
Perinöral İnvazyon Varlığı	
Var	39,6
Yok	60,4
Anjiyolenfatik invazyon	
Var	82,7
Yok	17,3
Damar İnvazyonu	
Var	45,2
Yok	54,8

4.2.β3 Integrin Geni Leu33Pro T/C Varyantının Değerlendirilmesi

β3 Integrin Leu33Pro gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde genotip dağılımı açısından çalışma grubumuz incelendiğinde β3 Integrin Leu33Pro

genotiplerinin dağılımında kontrol grubu ve küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.182$) (Tablo 4-3).

Tablo 4-3: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserve Sağlıklı Kontrollerde $\beta 3$ integrin Leu33Pro T/C Genotipleri

GENOTİPLER ($\beta 3$ integrin Leu33Pro T/C)	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastaları n (%)	Sağlıklı kontroller n (%)	P değeri
TT	48 (69,6)	97 (80,8)	=0,182
TC	20 (29)	21 (17,5)	
CC	1 (1,4)	2 (1,7)	

Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımları ve allel frekanslarının kontrol grubu ile karşılaştırılma sonrası analiz Kikare (χ^2) ile gerçekleştirilmiştir. $p<0.05$.

4.3. ICAM1 Geni K469E A/G Varyantının Değerlendirilmesi

ICAM K469E gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde genotip dağılımı açısından çalışma grubumuz incelendiğinde, küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ICAM K469E polimorfizmi için AG genotipi taşıma durumu hastalarda (%71) daha yüksek olup, kontrollerde (%49,2) bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$, OR:2,533, %95CI:1,347-4,762) (Tablo 4-4) (Şekil 4-1).

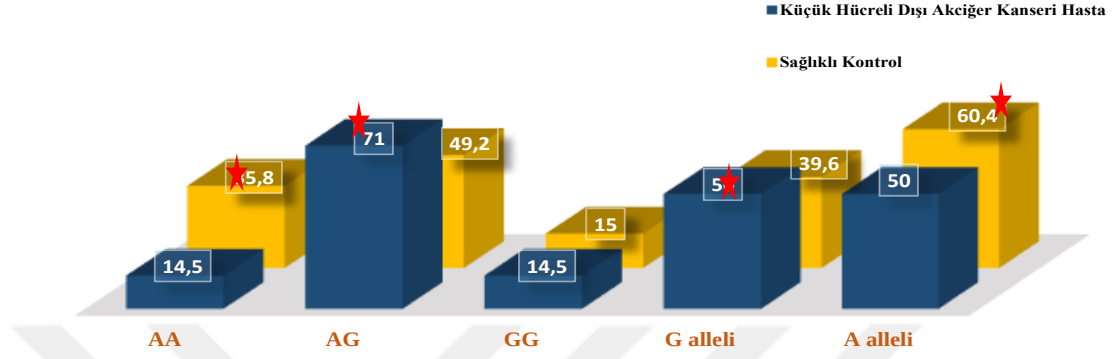
Aynı hasta grubunda ICAM K469E polimorfizmi için G alleli (GG+AG) taşıma durumu (%85,5) olarak kontrol grubuna göre (%66,7) daha yüksek bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$, OR:2,95 %95CI:1,366-6,373). G alleleline sahip olmanın yaklaşık 2,95 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir (Tablo 4-4) (Şekil 4-1).

Tablo 4-4: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalar ve Sağlıklı Kontrollerde ICAM 469 A/G Genotipleri

GENOTİPLER (ICAM1 469) A/G	Küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları n (%)	Sağlıklı kontroller n (%)	P değeri
AA	10 (14,5)	43 (35,8)	=0,005*
AG	49 (71)	59 (49,2)	
GG	10 (14,5)	18 (15)	
G Alleli	69 (50)	95 (39,6)	=0,049*
A Alleli	69 (50)	145 (60,4)	

Hasta ve kontrol grubu arasında genotip dağılımları ve allel frekanslarının kontrol grubu ile karşılaştırılma sonrası analiz Kikare (χ^2) ile gerçekleştirilmiştir. $p<0.05$.

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalar ve Sağlıklı Kontrollerde ICAM 469 A/G Genotipleri



Şekil 4-1: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri hastalar ve sağlıklı kontrollerde ICAM 469 A/G genotiplerinin kıyaslanması. AG genotipi hastalarda yüksekken, AA genotipi sağlıklılarda yüksek bulunmuştur. G aleline sahip olma hastalarda yüksekken, A alleli sağlıklılarda yüksek bulunmuştur.

4.4. ICAM K469E ve $\beta 3$ Integrin Leu33Pro Polimorfizmlerine Ait Genotip Kombinasyonlarının Değerlendirilmesi

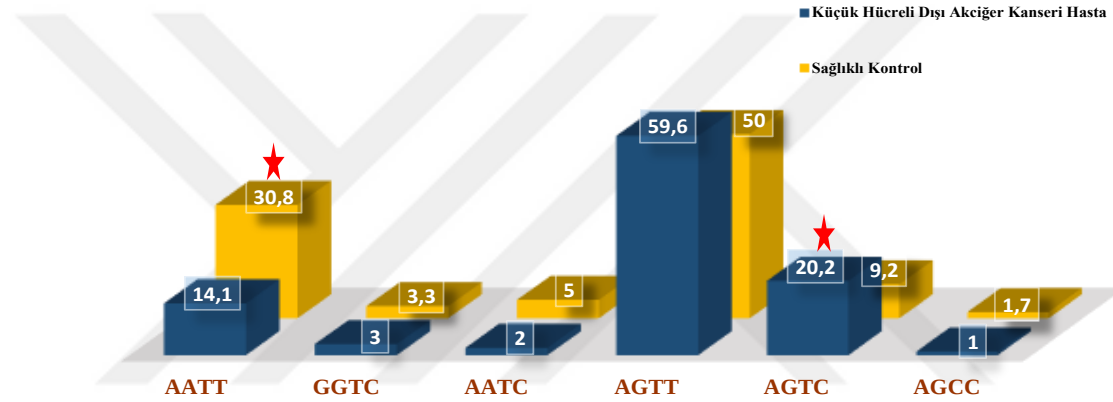
ICAM K469E ve $\beta 3$ Integrin Leu33Pro polimorfizmlerine ait genotip kombinasyonları incelendiğinde, kontrol grubu AATT kombine genotip taşıma durumları (%30,8) küçük hücreli dışı akciğer kanser hastalarının taşıma durumundan (%14,1) daha yüksek bulunmuş olup aradaki fark ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,004$, OR:0,369 %95CI:0,186-0,733) (Tablo4-5) (Şekil 4-2).

Aynı hasta grubunda AGTC kombine genotip taşıma durumu (%20,2), kontrol grubuna göre (%9,2) daha yüksek bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. AGTC kombine genotip taşıma durumunun yaklaşık 2,509 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir ($p=0,02$, OR:2,509 %95CI:1,138-5,53) (Tablo 4-5) (Şekil 4-2).

Tablo 4-5: Çalışma Gruplarına Ait ICAM-1veβ3 İntegrinKombine Genotiplerinin Analizi

ICAM1 ve B3 İntegrin Kombine Genotip						
	AATT n (%)	GGTC n (%)	AATC n (%)	AGTT n (%)	AGTC n (%)	AGCC n (%)
Hasta n=99	14 (14,1)	3 (3)	2 (2)	59 (59,6)	20 (20,2)*	1 (1)
Kontrol n=120	37 (30,8)*	4 (3,3)	6 (5)	60 (50)	11 (9,2)	2 (1,7)

ICAM1 ve B3 İntegrin Kombine Genotiplerinin Analizi



Şekil 4-2: ICAM1 ve B3 İntegrin Kombine Genotiplerinin Analizi. AATT kombine genotip taşıma durumları sağlıklılarda hastalara göre yüksektir. AGTC kombine genotip taşıma durumları hastalarda sağlıklılara göre yüksektir.

4.5.Serum ICAM Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum ICAM-1 düzeyleri incelendiğinde, ICAM1 469 A/G genotiplerine göre hasta ve kontrollerde sICAM-1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 4-6).

Tablo 4-6: ICAM1 469 A/Ggenotiplerine göre hasta ve kontrollerde sICAM düzeyleri

	GENOTİPLER (ICAM1 469) A/G					
	AA		AG		GG	
sICAM düzeyleri (ng/L)	ortalama ± SD	P değeri	ortalama ± SD	P değeri	ortalama ± SD	P değeri
Küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları	76,75±48,78	0,943	81,24±48,80	0,726	87,42±53,61	0,383
Sağlıklı Kontroller	60,95±16,28		68,36±18,89		114,92±56,67	

Ayrıca, gerek hasta grubunda gerekse kontrol grubunda kendi aralarında yapılan değerlendirmede, serum ICAM-1 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (Tablo 4-7).

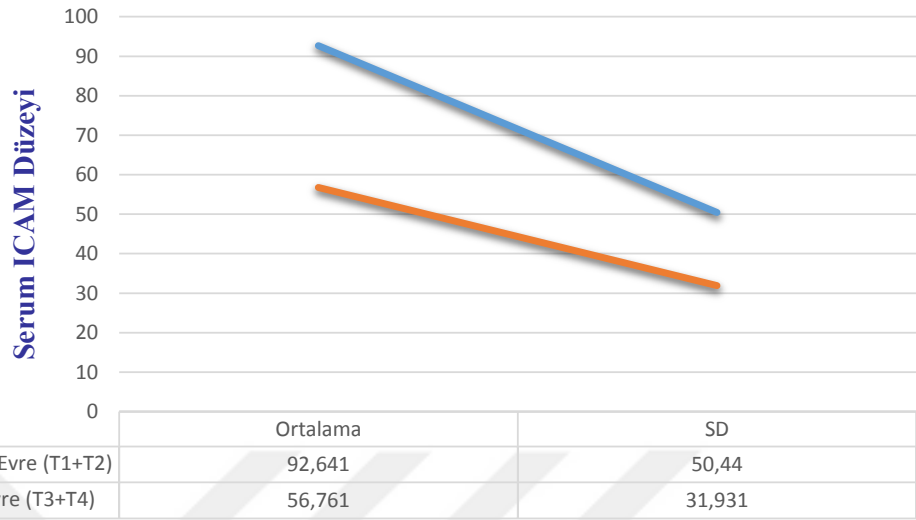
Tablo 4-7: Küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları ve sağlıklı kontrollerde serum ICAM-1 düzeyleri

Parametre	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanser Hastaları	Sağlıklı Kontroller	<i>P</i> <i>değeri</i>
Serum ICAM-1 (Ortalama $\pm$ SD)	82,01 $\pm$ 48	72,38 $\pm$ 30,57	0,872

4.5.1.Serum ICAM Düzeyleri ve Patoloji Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastaların patoloji bulguları ve serum sICAMdüzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılıklar bulunmuştur. Küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları tümör derecelerine göre I+II ve III+IV olarak gruplandırılmıştır. **Tümör derecelerine göre incelendiğinde** erken evre (I+II) tümör taşıyan hastalarda serum ICAM-1düzeyleri (92,641 $\pm$ 50,44), ileri evre (III+IV) tümör taşıyan hastalardan (56,761 $\pm$ 31,93) daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup, aradaki fark ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,013) (Tablo 4-8) (Şekil 4-3).

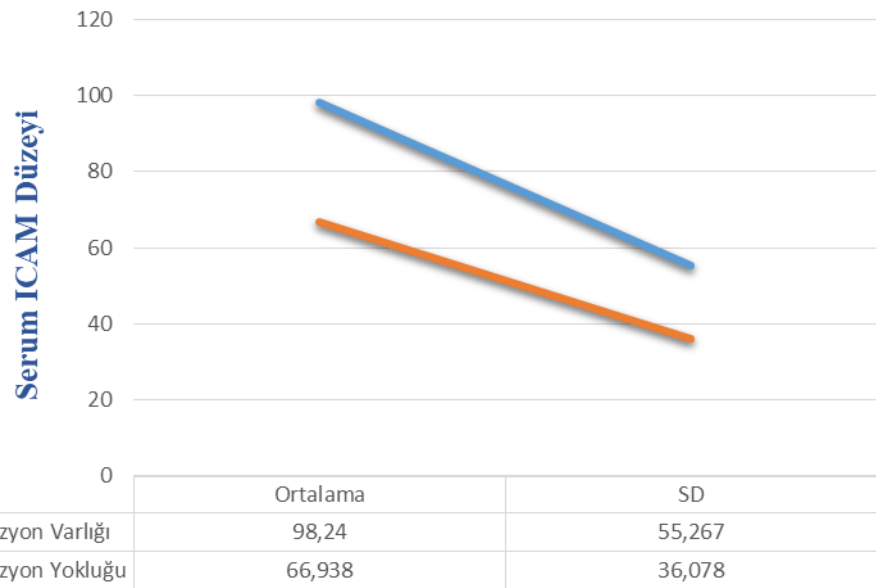
Tümör Derecesi ve Serum sICAM Düzeyleri



Şekil 4-3: Tümör Derecesi ve sICAM Düzeyi.

Perinöral invazyon yokluğunda serum ICAM-1 düzeyleri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında ($98,242 \pm 55,267$) perinöral invazyon varlığına kıyasla ($66,938 \pm 36,078$) daha yüksek tespit edilmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bulunmuştur ($p=0,054$) (Tablo 4-8) (Şekil 4-4).

Perinöral İnvazyon ve Serum sICAM Düzeyleri



Şekil 4-4: Perinöral İnvazyon ve sICAM Düzeyi.

Tablo 4-8: Hastaların Patoloji Bulguları ve Serum sICAM Düzeyleri

sICAM düzeyleri (ng/L)	Ortalama $\pm$ SD	p-değeri
Tümör derecesi		
T3+ T4	56,761 $\pm$ 31,931	=0,013*
T1+ T2	92,641 $\pm$ 50,44	
Nod Metastazı varlığı		
N1, N2, N3	76,304 $\pm$ 45,295	=0,585
N0	84,413 $\pm$ 50,248	
Perinöral invazyon		
Var	66,938 $\pm$ 36,078	=0,054*
Yok	98,242 $\pm$ 55,267	
Anjiyolenfatik invazyon		
Var	75,895 $\pm$ 41,356	=0,101
Yok	130,933 $\pm$ 79,885	
Damar İnvazyonu		
Var	66,891 $\pm$ 28,404	=0,256
Yok	94,106 $\pm$ 57,549	

Hastaların patoloji bulguları ve serum sICAM düzeylerinin ICAM1 469 A/G genotiplere göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-9).

Tablo 4-9: Hastaların Patoloji Bulguları ve Serum sICAM Düzeylerin ICAM-1 469 A/G Genotiplerine Göre Dağılımı

Patametreler	AA	P değeri	AG	P değeri	GG	P değeri
Tümör Evresi mean $\pm$ (SD)						
T3+T4	42,47 $\pm$ 1,16	>0,05	63,80 $\pm$ 40,11	>0,05	50,15	>0,05
T1+T2	99,62 $\pm$ 52,92		89,96 $\pm$ 52,01		93,63 $\pm$ 55,90	
Nod Metastazı varlığı mean $\pm$ (SD)						
N+	101,47 $\pm$ 82,28	>0,05	55,84 $\pm$ 14,58	>0,05	92,08 $\pm$ 59,29	>0,05
N-	60,28 $\pm$ 18,9		90,48 $\pm$ 53,77		85,55 $\pm$ 58,46	
Perinöral invazyon mean $\pm$ (SD)						

Var	87,02±63,6		64,06±31,43		54,53±9,79	
Yok	61,37±25,57	>0,05	100,87±59,29	>0,05	112,08±61,58	>0,05
Damar İnvazyonu mean ± (SD)						
Var	50,70±12,80		73,39±32,75		57,10±12,23	
Yok	94,13±59,56	>0,05	90,21±63,90	>0,05	99,54±60,25	>0,05

Hastaların patoloji bulguları ve serum sICAM düzeylerinin $\beta 3$ İntegrin (Leu33Pro) T/C genotiplere göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4-10).

Tablo 4-10: Hastaların Patoloji Bulguları ve Serum sICAM Düzeylerin $\beta 3$ İntegrin (Leu33Pro) T/C Genotiplerine Göre Dağılımı

	B3 İntegrin(Leu33Pro) T/C			<i>P değeri</i>
	TT	TC	CC	
Tümör evresi				
T3+ T4	14(73,7)	4(21,1)	1(5,3)	
T1+ T2	34(68)	16 (32)	0 (0)	>0,05
Lenf Nod Metastazı				
N1, N2, N3	17 (73,9)	6(26,1)	0 (0)	
N0	31 (67,4)	14 (30,4)	1(2,2)	>0,05
Perinöral invazyon varlığı				
Yok	22(68,8)	10 (31,2)	0 (0)	
Var	14 (66,79)	6 (28,6)	1 (4,8)	>0,05
Anjiyolenfatik invazyon varlığı				
Yok	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0)	
Var	30 (69,8)	12 (27,9)	1 (2,3)	>0,05
Damar İnvazyonu varlığı				
Yok	18 (78,3)	5 (21,7)	0 (0)	
Var	11(57,9)	7 (36,8)	1 (5,3)	>0,05

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, ICAM-1 in tümöröjeneze ve metastaza katkıda bulunduğunu göstermiştir (123,124,125). ICAM-1 ekspresyonunun kanser invazyonu ve metastazdaki potansiyel tutulumu, melanom, pankreatik, akciğer ve oral kanserlerde bildirilmiştir (126). Tersine, bazı çalışmalar artmış ICAM-1 ekspresyonunun, konak immün gözetim sisteminin etkisi altında gastrik, göğüs ve kolorektal kanserlerde daha olumlu bir prognoz ile korele olduğuna işaret etmiştir (127,128,129).

Kanser patogenezi yolundaki genetik varyantların protein fonksiyonunu ve bireyin kansere duyarlılığını değiştirebileceği iyi bilinmektedir. Bu nedenle, ICAM-1 genindeki polimorfizm kanser duyarlılığı ve gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.

ICAM-1 K469E polimorfizmi, 3 temel ICAM-1 mRNA splizing upstream (yukarı) bölgesinde tespit edilmiştir (130). Bu bölge özellikle ICAM-1in dimerizasyonu için önemli gibi görünmektedir. ICAM-1 monomerlerine kıyasla, ICAM-1 dimerleri, lenfosit fonksiyonuna eşlik eden protein-1'e artmış bağlanma gösterir. Dolayısıyla, amino asit değişimi, ICAM-1 dimerizasyonunu azaltabilir ve dolayısıyla azalmış integrin reseptör bağlanmasına yol açabilir, sonuçta ICAM-1 fonksiyonu etkilenir (131).

ICAM K469E gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde genotip dağılımı açısından çalışma grubumuz incelendiğinde, AG genotipi hastalarda (%71) sağlıklılara (%49,2) göre yüksekken, AA genotipi sağlıklılarda (%35,8) hastalara (%14,5) göre yüksek bulunmuştur. G alleli (GG+AG) taşıma durumu (%85,5) olarak kontrol grubuna göre (%66,7) daha yüksek bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. G alleleline sahip olmanın yaklaşık 2,95 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Bununla birlikte Yılmaz ve arkadaşları beyin tümörlü hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, ICAM-1 K469E geni için nöroepitelyal tümörlü hastalarda G alleli taşıma durumu (%54.63) kontrol grubuna göre (%41.30) daha fazla bulmuşlar ve yine aynı grup hastada GG genotipi taşıma frekansı (%27.8) kontrol grubuna göre (%14.1) daha yüksek olarak tespit etmişlerdir (132). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalarda G alleli taşıma durumu yüksek tespit edilmiştir.

Buna karşılık Thanopoulou ve arkadaşlarının 203 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastası ve 175 sağlıklı grup üzerinde yaptığı çalışmada, AG / AA genotipli hastaların daha kötü sağkalıma (39 ay, 45 ay, $p = 0.036$) sahip olduğu ve bu kötü sağkalımın ileri evrelerde var olma eğilimi gösterdiği tespit edilmiştir ($p = 0.057$). GG genotipi ise iyi sağkalıma sahip olarak tespit edilmiştir. AG / AA genotiplerinin, muhtemelen bozuk immünoşüpervizyon ve apoptoza bağlı olarak ilerlemiş evrelerle ve daha kötü yaşamla korelasyon gösterdiğini ve bu genetik geçmişin, GG genotipine kıyasla yüksek metastatik potansiyele sahip tümör hücrelerinin yayılması için seçici bir avantaj sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (133).

4,844 kanser vakası ve 5,618 sağlıklı kontrolün olduğu, toplam 18 vaka kontrol çalışmasının incelendiği meta-analizde; etnik kökene göre istatistiksel değerlendirme yapılmıştır. Buna göre, Asya ve Amerikan popülasyonunda GG genotipinin yüksek kanser riskiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir ($OR > 1.0$). Ancak G içeren genotipler (GG/GA) Avrupa popülasyonunda düşük kanser riskiyle ilişkili bulunmuştur ($OR < 1.0$). Popülasyonlar arasındaki bu farklılıkların, yaşam tarzları, genetik farklılıklar ve farklı çevresel faktörlere maruz kalma ile açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (134).

Arandi ve arkadaşlarının meme kanserinde ICAM-1 K469E polimorfizmini inceledikleri çalışmada, hastalarda AA genotipini AG ve GG genotipleri ile kıyaslandığında daha az bulmalarına rağmen, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir anlamlılık bulamamışlardır (135).

Dore ve arkadaşları ICAM-1 K469E polimorfizminin akut promiyelositik lösemide farklılaşmış sendrom ile ilişkisini incelemişlerdir. ICAM K469E polimorfizmi açısından AA genotipi taşıyıcılığının farklılaşmış sendrom ile ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir (136).

Wang ve arkadaşları da ICAM K469E polimorfizmi ile kolorektal kanser ilişkisini incelemişlerdir. AA genotipinin hastalarda kontrollere göre daha sık olduğunu bulmuşlardır. İyi diferansiye kolorektal kanser hastalarında AA genotipinin kötü diferansiye hastalara göre daha sık olduğunu da bulmuşlardır (137).

Mohamed ve arkadaşları koroner kalp hastalarında ICAM K469E polimorfizminin allel ve genotip frekanslarını incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda A alleli taşıyıcılığının (AA veya AG) koroner kalp hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve hastalık gelişimini arttıran bir risk olduğunu bulmuşlardır (138).

Tian ve arkadaşları ICAM K469E polimorfizminin mide kanseri ile ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda AG ve GG genotipleri ile kıyaslandığında AA genotipi taşıyıcılığının mide kanseri riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (139).

Buna karşılık Vigano ve arkadaşları endometrioziste ICAM K469E allel ve genotip frekansını incelemişlerdir. ICAM K469E polimorfizminin allel ve genotip frekansları bakımından ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (140).

Bessa ve arkadaşları Brezilya popülasyonundaki endometriozisli kadınlarda ICAM 1 polimorfizmlerini incelemişlerdir. Sonuçta, ICAM-1 G241R ve ICAM-1 K469E polimorfizmleriyle endometriozis arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (141).

$\beta 3$ Integrin Leu33Pro gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde genotip dağılımı açısından çalışma grubumuz incelendiğinde, $\beta 3$ Integrin Leu33Pro genotiplerinin dağılımında kontrol grubu ve küçük hücreli dışı akciğer kanser hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.182$).

Bununla birlikte Yılmaz ve arkadaşlarının beyin tümörlü hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, $\beta 3$ Integrin Leu33Pro gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde, kontrol grubu ve beyin tümörlü hastalar arasında $\beta 3$ Integrin Leu33Pro genotiplerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. $\beta 3$ Integrin Leu33Pro allel dağılımları arasında da kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (132).

Wang-Gohrke ve Chang-Claudenin meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada $\beta 3$ Integrin Leu33Pro gen polimorfizminin hasta ve kontrol grupları arasındaki genotip dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (142).

Bojesen ve arkadaşları 9242 kanser hastasında (27 kanser tipi) yaptığı çalışmada, $\beta 3$ Integrin Leu33Pro gen allel dağılımlarının kanserli bireyler arasında risk teşkil etmediğini saptamışlardır (143).

Langsenlehner ve arkadaşlarının meme kanserinde $\beta 3$ Integrin Leu33Pro gen polimorfizmini araştırdıkları çalışmada, bu polimorfizmin meme kanseri yatkınlığıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır (144).

Jakubowska arkadaşlarının 2010 yılında meme kanserinde $\beta 3$ Leu33Pro gen polimorfizmini araştırdıkları çalışmada, bu gen ile BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyan meme kanserli hastalar arasında bir ilişki bulamamışlardır (145).

Buna karşın Jakubowska ve arkadaşlarının over kanserinde $\beta 3$ Integrin Leu33Pro gen polimorfizmini araştırdıkları çalışmada, BRCA1 geni taşıyan hastalarda kontrol grubuna göre Pro allelinin varlığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Pro allelini taşımanın bu hastalık için anlamlı derecede yüksek risk teşkil ettiğini göstermişlerdir (146).

ICAM K469E ve $\beta 3$ Integrin Leu33Pro polimorfizmlerine ait genotip kombinasyonları incelendiğinde, AATT kombine genotip taşıma durumları sağlıklılarda (%30,8) hastalara (%14,1) göre yüksektir. AGTC kombine genotip taşıma durumları hastalarda (%20,2) sağlıklılara (%9,2) göre yüksek bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Buna göre çalışmamızda, AGTC kombine genotip taşıma durumunun yaklaşık 2,509 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Serum ICAM-1 düzeyleri incelendiğinde, ICAM1 469 A/G genotiplerine göre hasta ve kontrollerde sICAM1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Ayrıca, gerek hasta grubunda gerekse kontrol grubunda kendi aralarında yapılan değerlendirmede, serum ICAM-1 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

Buna karşılık, kolon kanseri (147), mesane kanseri (148,149), akciğer kanseri (150,151), melanoma (152), pankreas kanseri (153,154) ve hepatosellüler karsinomda (155) sICAM-1'in artan bir ekspresyonu bildirilmiştir. Ayrıca serum ICAM-1 ekspresyonunun artmasının metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (156,157).

Taguchi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tümör hücrelerinin ve çevredeki normal hücrelerin, akciğer kanseri hücreleri tarafından ICAM-1 ekspresyonunu ve salgılanmasını arttırdığını ve çeşitli sitokinlerin salgılanmasında bir artışa neden olduğunu bildirmiştir. Böylece hastalık ilerledikçe sICAM-1 seviyesi artacaktır (158).

Haghi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ICAM-1 serum düzeylerinin akciğer kanseri üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre, akciğer kanserli hastalarda ICAM-1 serum düzeyleri yüksek tespit edilmiştir. Akciğer kanserli hastalarda ICAM-1 serum düzeylerinin potansiyel sağkalım faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir (159).

Abdelrazik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, malign lenfomaya sahip çocuklarda yüksek serum ICAM-1 düzeylerinin tümör agresifliği ile ilişkili olduğunu ve

s-ICAM-1 düzeylerinin miktarının daha kötü prognoza sahip çocukların bir alt grubunu belirleyebileceğini göstermektedir (160).

Hastaların patoloji bulguları ve serum sICAM düzeyleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılıklar bulunmuştur. **Tümör derecelerine göre incelendiğinde** erken evre tümör taşıyan hastalarda serum ICAM-1 düzeyleri, ileri evre tümör taşıyan hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup, aradaki fark ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da bize ICAM-1 in tümorojenik aktivitesinin akciğer kanserinin erken evrelerinde başladığını göstermektedir.

Bununla birlikte bizim çalışmamızla uyumlu olarak Grothey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, serum ICAM-1 düzeyleri erken evre tümör taşıyan hastalarda ileri evre tümör taşıyan hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (161).

Ayrıca Taguchi ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada erken evre tümör taşıyan hastalarda serum ICAM-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (162).

Buna karşılık Shin ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, serum ICAM-1 düzeyinin akciğer kanseri evresi ve histolojik tipte ilişki göstermediğini ve yüksek serum ICAM-1 konsantrasyonuna sahip KHDAK hastalarında prognoz daha kötü olduğunu saptamışlardır. Buna göre, KHDAK hastalarında, düşük serum düzeyli ICAM-1 grubunda sağkalım süresinin anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmişler. Serum ICAM-1 düzeylerinin artmış olması sitokin düzeylerinin artmasına neden olduğundan, serum ICAM-1 düzeylerinin artmasının doku hasarına, tümör migrasyonuna ve ekstrasvazasyona neden olduğunu ve sonunda metastaz indüklediğine dair hipotez öne sürmüşlerdir (163).

Sprenger ve ark. akciğer kanserinde histolojik farklılıklar ve serum ICAM-1 konsantrasyonu arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (164).

Çalışmamızda sICAM-1 konsantrasyonu ve anjiyolenfatik invazyon, damar invazyonu, nod metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık belirlenemedi.

Ancak Zhu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ICAM-1 in hepatosellüler karsinomlu hastalarda metastazı desteklediğini ve yüksek serum ICAM-1' in alfa-fetoprotein (AFP), klinik tümör-nod-metastaz aşaması, portal ven trombüsü, uzak metastaz ve nüks ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermişlerdir (165).

Schardt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, NSCLCde, sICAM-1 konsantrasyonunun, diğer histolojik tiplere kıyasla büyük hücreli karsinomda daha büyük artışlar gösterdiğini bildirmiştir (166).

Çalışmamızda, hastaların patoloji bulguları ve serum sICAM düzeylerinin ICAM1 469 A/G ve $\beta 3$ İntegrin (Leu33Pro) T/C genotiplere göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak; ICAM K469E gen polimorfizmi sonuçları değerlendirildiğinde AG genotipi hastalarda sağlıklılara göre yüksekken, AA genotipi sağlıklılarda hastalara göre yüksek bulunmuştur. Böyle bir durumda, KHDAK hastalarında AA genotipi taşımanın akciğer kanserine yakalınma durumu için koruyuculuğu olabileceğini düşünmekteyiz

G alleli (GG+AG) taşıma durumu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve G alleleline sahip olmanın yaklaşık 2,95 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Çalışmamız, ICAM K469E ve $\beta 3$ İntegrin Leu33Pro polimorfizmlerinin kombinasyonlarının incelendiği ilk çalışmadır. Buna göre çalışmamızda, AGTC kombine genotip taşıma durumunun yaklaşık 2,509 kat hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir.

Serum ICAM-1 düzeyleri incelendiğinde, ICAM1 469 A/G genotiplerine göre hasta ve kontrollerde sICAM1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır.

sICAM-1 konsantrasyonunun KHDAKnin patogenezi ve prognozu üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak için, sICAM-1 konsantrasyonu hastaların klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde, erken evre tümör taşıyan hastalarda serum ICAM-1 düzeylerinin, ileri evre tümör taşıyan hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiş olup, aradaki fark ileri düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu da bize ICAM-1 in tümörojenik aktivitesinin akciğer kanserinin erken evrelerinde başladığını düşündürmektedir.

Çalışmamız, KHDAK hastaların patoloji bulgularının ve serum sICAM düzeylerinin, ICAM1 K469E A/G ve $\beta 3$ İntegrin Leu33Pro T/C genotiplere göre dağılımının incelendiği ilk çalışmadır. Buna göre sonuçlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık tespit edilememiştir. Ancak elde ettiğimiz bu sonuçların daha iyi değerlendirilebilmesi için hasta örneklem genişliğinin arttırılarak çalışmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Literatür taramaları ve konuyla ilgili elde edilen deneysel verilerin kapsamında, ICAM K469E ve $\beta 3$ İntegrin Leu33Pro polimorfizmlerinin ve serum ICAM düzeylerinin kanser tiplerinde ve etnik gruplarda değişiklik gösterdiği gözlemlenmektedir.

Sonuçlarımız, $\beta 3$ Integrin ve ICAM gen polimorfizminin ve serum düzeylerinin KHDAK patogenezinin ortaya koyulmasında ve hastalığın prognostik açıdan değerlendirilmesinde, önemli bir rol oynadıkları görüşünü desteklemektedir. Verilerimiz, ICAM-1'in KHDAK patogenezinin aydınlatılması veya terapötik değeri açısından değerlendirilmesi konusunda yapılacak çalışmalara rehberlik edecektir.

Araştırmamız, KHDAK hastalarında ICAM K469E ve $\beta 3$ Integrin Leu33Pro polimorfizmlerinin kombinasyonlarının incelendiği ilk çalışma olup, aynı zamanda KHDAKli hastalarda sICAM düzeylerinin KHDAK ICAM1 469 A/G ve KHDAK $\beta 3$ Integrin (Leu33Pro) T/C polimorfizmleriyle birlikte ilk defa inceleyen çalışmadır.



KAYNAKLAR

1. Larsen JE1, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin Chest Med*, 2011. **32(4)**:703-40.
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016. **66(4)**:271-89.
3. Fedarko NS, Jain A, Karadag A, Van Eman MR, Fisher LW. Elevated serum bone sialoprotein and osteopontin in colon, breast, prostate, and lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2001. **7(12)**: p. 4060-6.
4. Karadag A1, Ogbureke KU, Fedarko NS, Fisher LW. Bone sialoprotein, matrix metalloproteinase 2, and alpha(v)beta3 integrin in osteotropic cancer cell invasion. *J Natl Cancer Inst*. 2004. **96(12)**:956-65.
5. Karadag A1, Fedarko NS, Fisher LW.. Dentin matrix protein 1 enhances invasion potential of colon cancer cells by bridging matrix metalloproteinase-9 to integrins and CD44. *Cancer Res*. 2005. **65(24)**:11545-52.
6. Karadag A, Zhou M, Croucher PI. ADAM-9 (MDC-9/meltrin-gamma), a member of the a disintegrin and metalloproteinase family, regulates myeloma-cell-induced interleukin-6 production in osteoblasts by direct interaction with the alpha(v)beta5 integrin. *Blood*, 2006. **107(8)**: 3271–3278.
7. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming (seventh) edition of TNM classification for lung cancer. *Journal J Thorac Oncol*. 2007; **2**: 603-12.
8. Sayar A, Turna A., Solak O, Kılıçgün A, Ürer Ü, Gürses A. Non-Anatomic Prognostic Factors in Resected Non-Small Cell Lung Carcinoma: The Importance of Perineural Invasion as a New Prognostic Marker. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2004;77:421-425.
9. Kılıçgün A, Turna A., Sayar A, Solak O, Urer N, Gürses A. Very important histopathological factors in patients with resected non-small cell lung cancer: necrosis and perineural invasion. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010. **58(2)**:93-7.

10. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations) based on November 2011 SEER data submission. Bethesda, MD; National Cancer Institute:2012.
11. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;**10(3)**:292-295.
12. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures 2017. Erişim 13.03.2018 <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>
13. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Result Program: *Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer*. Erişim 13.03.2018 <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
14. Özdoğan M. *2017 ABD Kanseri İstatistikleri ve Düşündürdükleri*. Erişim 13.03.2018 <https://www.drozdogan.com/2017-abd-kanser-istatistikleri-ve-dusundurdukleri/>
15. Şencan İ, Kesinkılıç B (eds). *Türkiye Kanseri İstatistikleri*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015, Ankara.
16. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. *Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer* [A Lung Cancer Mapping Project in Turkey (LCMPT)]. Abstract Number 852840. ERS 2013.
17. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004. ed 2010/07/30.
18. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;**10(11)**:1033–1034.
19. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;**2(6051)**:1525–1536)
20. Proctor RN. *Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition*. Berkeley, CA : University of California Press; 2012.
21. Tanoue LT, Matthay RA. *Lung Cancer: Epidemiology and Carcinogenesis*. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, Rusch VW, eds. *General Thoracic Surgery*,

- 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia, Baltimore, New York, London. 2005;1426-1442.
22. Halilçolar H, Tatar D, Ertugrul G ve ark. Epidemiyoloji. In: Akkoçlu A, Öztürk C, eds. *Akciğer Kanseri Multidisipliner Yaklaşım*. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999;17-22.
 23. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality From Smoking in Developed Countries 1950-2000. *Indirect Estimates From National Vital Statistics*. Oxford, England: Oxford University Press; 1994
 24. Denissenko MF, Pao A, Tang M. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science*. 1996 Oct 18;**274**(5286):430-2.
 25. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst*. 2000;**92**:803
 26. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;**31**(2-3):139-148.
 27. Carney DN. Lung Cancer: time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med*. 2002;**346**:126-128.
 28. Parsons A, Daley A, Begh R. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;**340**:5569.
 29. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013 May;**143**(5 Suppl):e1S-e29S. doi: 10.1378/chest.12-2345.
 30. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect*. **1986**;70:51-56
 31. Doll R, Fisher RE, Gammon EJ, et al. Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis, and pneumoconiosis. *Br J Ind Med*. 1965; **22**:1-12
 32. Lloyd JW. Long-term mortality study of steelworkers. V. Respiratory cancer in coke plant workers. *J Occup Med*. 1971;**13**(2):53-68

33. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 2009;**10(5)**:453-454
34. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med.* 2005;**48(6)**:419-431
35. Celik I, Gallicchio L, Boyd K, et al. Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ Res.* 2008;**10(1)**:48-55
36. Lacasse Y, Martin S, Simard S, Desmeules M. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health.* 2005;**31(6)**:450-458
37. Alberg A, Brock M, Ford J, et al. Epidemiology of Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;**143(5)**(Suppl):e1S-e29S
38. Spitz MR, Duphorne CM, Detry MA, et al. Dietary intake of isothiocyanates: evidence of a joint effect with glutathione S-transferase polymorphisms in lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;**9(10)**:1017-1020
39. Zhao B, Seow A, Lee EJ, et al. Dietary isothiocyanates, glutathione S-transferase -M1, -T1 polymorphisms and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;**10(10)**:1063-1067
40. London SJ, Yuan JM, Chung FL, et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lungcancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. *Lancet* 2000;**356(9231)**:724-729
41. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2008;**88(2)**:372-383
42. Chao C. Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;**16(11)**:2436-2447

43. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;**82(3)**:657-667
44. Thun MJ, Hannan LM, DeLancey JO. Alcohol consumption not associated with lung cancer mortality in life long nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;**18(8)**:2269–2272
45. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, Brown K, Banerjee M. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five ve common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003;**14(8)**:761–766
46. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins *Pathologic Basis of Disease*. 5 ed. Philadelphia, PA: WB Saunders;1994
47. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS ONE* 2009;**4(10)**:e7380
48. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med.* 2008;**168(10)**:1097–1103
49. Gabriel R, Dudley BM, Alexander WD. Lung cancer and allergy. *Br J Clin Pract.* 1972;**26(5)**:202–204
50. Markowe HL, Bulpitt CJ, Shipley MJ, Rose G, Crombie DL, Fleming DM . Prognosis in adult asthma: a national study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;**295(6604)**:949–952
51. Eriksson NE, Holmén A, Högstedt B, Mikoczy Z, Hagmar L. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy* 1995;**50(9)**:718–722
52. Alderson M. Mortality from malignant disease in patients with asthma. *Lancet* 1974;**2(7895)**:1475–1477
53. Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003;**14(4)**:327–334
54. Yang Y, Fujita J, Tokuda M, Bandoh S, Ishida T. Lung cancer associated with several connective tissue diseases: with a review of literature. *Rheumatol Int.* 2001;**21(3)**:106–111

55. Wu CY, Hu HY, Pu CY, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2011;**117**(3):618–624
56. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002;**69**:207-210
57. Lissowska J, Foretova L, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: international multicentre case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analyses. *Cancer Causes Control* 2010;**21**(7):1091–1104
58. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;**123**:97S-e104S
59. <http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/mesleki-kurslar-3-ppt-pdf/metingorguner.pdf> (2015)
60. Türk Toraks Derneği. *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi*.2006. Erişim 13.03.2018,http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/astim_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf
61. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines (2nd Edition) *Chest* 2007;**132**Supl:1-422
62. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, eds. *Lung Cancer Principles and Practice*. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia. 2000;521-534
63. Çağırıcı U. *Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları*. In: Haydaroglu A, ed. *Akciğer kanserleri: Tanı ve Tedavi*. Ege Üniversitesi Basımevi; İzmir. 2000;165-173
64. Ginsberg RJ, Vokes EE, Rosenweig K. *Non-small cell lung cancer* In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia. 2001;925-983
65. Murren J, Glatstein E, Pass HI. *Small cell lung cancer*. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins; Philadelphia. 2001;983-1018
66. NCCN Guidelines 2015. www.nccn.org. - 24ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013; **143**:5 Supl.

67. Türk Akciğer Kanseri Derneği İmmüno-Onkoloji Derneği, Türk Tıbbi Onkoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği: *Akciğer Kanseri Yol Haritası 2016*. Erişim: 15.03.2018, <http://takd.org.tr/AkcigerYolHaritasiTRbasimVERSIYONU.pdf>
68. Travis, W.D., Colby, T.V., Corrin, B., Shimosato, Y., Brambilla, E. *World Health Organization Histological typing of lung and pleural tumors*. Springer. 1999, ISBN 978-3-642-60049-4.
69. *International Association For The Study of Lung Cancer (IASLC), Staging Manuel in Thoracic Oncology*. Goldstraw P, 1st ed. Florida, Editorial Rx Press, 2009
70. Denoix PF. Enquete permanent dans les centres antercancereux. *Bull Inst Natl Hyg.* 1946;**I**:70
71. Mountain CF, Carr DT, Anderson WA. A system for the clinical staging of lung cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1974;**120**:130-138
72. Leong SS, Lima CM, Sherman CA, et al. The 1997 international staging system for non-small cell lung cancer: have all issues been addressed? *Chest* 1999;**115**:242-248
73. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;**2(8)**:694-705
74. National Comprehensive Cancer Network, NCCN, *Guidelines Annual Edition Version 3* 2015;39-42
75. Barlow JZ, Huntley GW. Developmentally regulated expression of Thy-1 in structures of the mouse sensory-motor system. *J Comp Neurol.* 2000;**421(2)**:215-33.
76. Ergüler G., Demir N., Demir R. Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları., *T. Klin. J. Med. Sci.* 2002; **22**: 313-327.
77. Rehman J, Mills PJ, Carter SM, Chou J, Thomas J, Maisel a S. Dynamic exercise leads to an increase in circulating ICAM-1: further evidence for adrenergic modulation of cell adhesion. *Brain Behav Immun.* 1997;**11(4)**:343-51.
78. Saygılı Ö., Gültekin F. Hücre adezyon molekülleri. *T. Klin. Tıp. Bil.* 1999;**19**: 362-365.

79. Mackay CR, Imhof B a. Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today*. 1993;**14(3)**:99–102.
80. Peach R, Hollenbaugh D, Stamenkovic I, Aruffo A. Identification of hyaluronic acid binding sites in the extracellular domain of CD44. *J Cell Biol*. 1993;**122(1)**:257–64.
81. Kasper C, Rasmussen H, Kastrup JS, Ikemizu S, Jones EY, Berezin V, et al. Structural basis of cell-cell adhesion by NCAM. *Nat Struct Biol*. 2000;**7(5)**:389–93.
82. Bauer ME, Perks P, Lightman SL, Shanks N. Are adhesion molecules involved in stress-induced changes in lymphocyte distribution. *Life Sci*. 2001;**69(10)**:1167–79.
83. Önder MR., Nalbantgil I. *Hücre adezyon molekülleri endotel ve fonksiyonları*. Bristol-Myers Squibb. 1997;100-105
84. Sims TN, Dustin ML. The immunological synapse: integrins take the stage. *Immunol Rev*. 2002;**186**:100–17.
85. Aytakin C., İkinciogulları A. Lökosit adezyonu ve lökosit adezyon defekti sendromları. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2004; **2**: 157–166.
86. Hemler ME. VLA proteins in the integrin family: structures, functions, and their role on leukocytes. *Annu Rev Immunol*. 1990;**8**:365–400.
87. Hogervorst F., Kuikman I., Kesel AG., Sonenberg A. Molecular cloning of the human a6 integrin subunit: Alternative splicing of a6 mRNA and chromosomal localization of the a6 and b4 genes. *Eur. J. Biochem*. 1991; **199(2)**:425-33.
88. Atabekoğlu CS., Engin Y., Üstün Y., Aytaç R. Üreme fizyolojisi ve adhezyon molekülleri. *A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2002; **55**: 85–92.
89. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell*. 1992;**69(1)**:11–25.
90. Malik AB., Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol. Res*. 1996;**48**: 213– 229.
91. Güç D. Adezyon molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2004;**2**: 95–102.
92. Ehrhardt C, Kneuer C, Bakowsky U. Selectins-an emerging target for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;**56(4)**:527–49.
93. Mousa SA. Cell adhesion molecules: Potential therapeutic and diagnostic implications. *Methods. Mol. Med*. 2004;**93**: 157–174.

94. Terekeci H., Şahan B., Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med.* 2008; **10**: 1–7.
95. Murohara T, Delyani JA, Albelda SM, Lefer AM. Blockade of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 protects against myocardial ischemia and reperfusion injury in cats. *J Immunol.* 1996;**156(9)**:3550–7.
96. Rudloff S., Kunz C. Variations of intercellular adhesion molecules. *Eur. J. Med. Res.* 1995; **1**:171–172.
97. Brandt M, Derner G, Boeke K, Phillips ML, Steinhoff G, Haverich A. Anti-rejection prophylaxis by blocking selectin dependent cell adhesion after rat allogeneic and xenogeneic lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;**12(5)**:781–6.
98. Fassbender K, Mossner R, Motsch L, Kischka U, Grau A, Hennerici M. Circulating selectin- and immunoglobulin-type adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1995;**26(8)**:1361–4.
99. Somay G., Bulkan M., Mısırlı H. Akut serebral iskemili hastalarda E-selektin ve Hs Crp'nin serum seviyeleri. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi.* 2007; **13**: 41–49.
100. Gearing a. JH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today.* 1993;**14(10)**:506–12.
101. Erdem F. and Alper D. Adhezyon molekülleri. *T. Klin. J. Med. Sci.* 1997;**17**: 75– 77.
102. Frenette PS., Denisa D., Wagner DD. Adhesion molecules-part II. *N. Engl. J. Med.* 1996; **335**: 43–45.
103. Kansas GS. Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. *Blood.* 1996;**88**: 3259–3287.
104. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol.* 1999;**162(11)**:6755–62.
105. Freemont AJ. The significance of adhesion molecules in diagnostic histopathology. *Current. Diagn. Path.* 1995;**2**: 101–110.
106. Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL, et al. Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 1996;**334(5)**:286–91.

107. Deeths MJ, Mescher MF. ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD8⁺ T cells, while CD4⁺ T cells are poorly costimulated by ICAM-1. *Eur J Immunol.* 1999;**29(1)**:45–53.
108. Abbas AK., Lichtman AH., (eds). *Maturation, activation and regulation of lymphocytes. In Cellular and Molecular Immunology.* 5th ed. London: WB Saunder Company. 2003; 127–241.
109. Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 1997;**244(2)**:90–3.
110. Tanaka S, Sakata Y, Morimoto K, Tambe Y, Watanabe Y, Honda G, et al. Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1. *Planta Med.* 2001;**67(2)**:108–13.
111. Crockard a D, Boylan MT, Droogan a G, McMillan S a, Hawkins S a. Methylprednisolone-induced neutrophil leukocytosis--down-modulation of neutrophil L-selectin and Mac-1 expression and induction of granulocyte-colony stimulating factor. *Int J Clin Lab Res.* 1998;**28(2)**:110–5.
112. Deveci U., Ayaz S., Ayaz A., Elevli M. Sepsisli çocuklarda serum interselüler adezyon molekülü-1 düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2002;**45**: 162–168.
113. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2006;**11(1)**:39–47.
114. Horstman LL, Jy W, Jimenez JJ, Ahn YS. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Front Biosci.* 2004;**9**:1118–35.
115. Behrens J. Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta. Anat.* 1994;**149**: 165–169.
116. Takeichi M. Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Ann. Rev. Biochem.* 1990; **59**: 237– 252.
117. Wilson GA. Cell adhesion molecules fundamental facts. *R&D Systems* 1996:300-320
118. Kemler R. Classical cadherins. *Semin Cell Biol.* 1992;**3(3)**:149–55.
119. Wijnhoven BPL., Dinjens WN., Pignatelli M.. E-cadherin/catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br. J. Surg.* 2000;**87**: 992–1005.

120. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi M. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature*. 1987;**329(6137)**:341–3.
121. Pilewski JM, Albelda SM. Adhesion molecules in the lung. An overview. *Am Rev Respir Dis*. 1993;**148**:S31–7.
122. Lee SW. H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer. *Nat Med*. 1996;**2(7)**:776–82.
123. Lin YC, Shun CT, Wu MS, Chen CC. A novel anticancer effect of thalidomide: inhibition of intercellular adhesion molecule-1-mediated cell invasion and metastasis through suppression of nuclear factor-kappaB. *Clin Cancer Res*, 2006;**12**:7165-73.
124. Roland CL, Harken AH, Sarr MG, Barnett CC Jr. (2007). ICAM-1 expression determines malignant potential of cancer. *Surgery*. 2007 Jun;**141(6)**:705-7.
125. Brooks KJ, Coleman EJ, Vitetta ES. The antitumor activity of an anti-CD54 antibody in SCID mice xenografted with human breast, prostate, non-small cell lung, and pancreatic tumor cell lines. *Int J Cancer*. 2008;**123**:2:438-45
126. Lin CW, Chuang CY, Tang CH, Chang JL, Lee LM, Lee WJ. et al. Combined effects of icam-1 single-nucleotide polymorphisms and environmental carcinogens on oral cancer susceptibility and clinicopathologic development. *PLoS One*, 2013;**8(9)**: e72940
127. Fujihara T, Yashiro M, Inoue T, Sawada T, Kato Y, Ohira M, et al. Decrease in ICAM-1 expression on gastric cancer cells is correlated with lymph node metastasis. *Gastric Cancer*. 1999;**2(4)**:221-225
128. Tachimori A, Yamada N, Sakate Y, Yashiro M, Maeda K, Ohira M, et al. Up regulation of ICAM-1 gene expression inhibits tumour growth and liver metastasis in colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2005 Aug;**41(12)**:1802-10.
129. Johnson JP, Stade BG, Holzmann B, Schwable W, Riethmuller G. De novo expression of intercellular-adhesion molecule 1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Jan;**86(2)**:641-4
130. Burim RV, Teixeira SA, Colli BO, Peria FM, Tirapelli LF, Marie SK, et al. ICAM-1 (Lys469Glu) and PECAM-1 (Leu125Val) polymorphisms in diffuse astrocytomas. *Clin Exp Med*. 2009 Jun;**9(2)**:157-63

131. Reilly PL, Woska JR, Jr., Jeanfavre DD, McNally E, Rothlein R, Bormann BJ. The native structure of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a dimer. Correlation with binding to LFA-1. *J Immunol.* 1995 Jul 15; **155**(2):529-32.
132. Yilmaz U, Zeybek U, Timirci Kahraman O, Kafadar A.M, Toptas B, Yamak N, et al. Investigation of ICAM-1 and $\beta 3$ Integrin Gene Variations in Patients with Brain Tumors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; **14**(10):5929-34.
133. Thanopoulou E, Kotzamanis G, Pateras IS, Ziras N, Papalambros A, Mariolis-Sapsakos T, et al. The single nucleotide polymorphism g.1548A >G (K469E) of the ICAM-1 gene is associated with worse prognosis in non-small cell lung cancer. *Tumour Biol.* 2012 Oct; **33**(5):1429-36
134. Daye CHENG, Bin LIANG. Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Polymorphisms and Cancer Risk: A Meta- Analysis. *Iran J Public Health.* 2015 May; **44**(5):615-24.
135. Arandi N, Talei A, Nasrollah E, Ghaderi. Intercellular adhesion molecule-1 genetic markers (+241G/A and +469A/G) in Iranian women with breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2008; **183**(1): 9-13.
136. Dore AI, Santana-Lemos BAA, Coser VM, Santos FLS, Dalmazzo LF, Lima ASG, et al. The association of ICAM-1 exon 6 (E469K) but not of ICAM-1 exon 4 (G241R) and PECAM-1 exon 3(L125V) polymorphisms with the development of differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia. *J Leukoc Biol.* 2007; **82**(5): 1340-3.
137. Wang QL, Li BH, Liu B, Liu YB, Liu YP, Miao SB, et al. Polymorphisms of the ICAM-1 exon 6 (E469K) are associated with differentiation of colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Oct **13**; **28**:139.
138. Mohamed AA, Rashed L, Amin H, Abu-Farha M, Abu El Fadl S, Pakhoum S. K459E polymorphism of the intercellular adhesion molecule-1 gene in Egyptians with coronary heart disease. *Ann Saudi Med* 2010; **30**(6):432-6.
139. Tian MM, Sun Y, Li ZW, Wu Y, Zhao LA, Li JY. Polymorphisms of ICAM-1 are associated with gastric cancer risk and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2012; **18**(4): 368-374.

140. Vigano P, Infantino M, Lattuada D, Lauletta R, Ponti E, SOmigliana E, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2003;**9(1)**:47-52.
141. Bessa NZ, Francisco DO, Andres MP, Gueuvoghlian-Silva BY, Podgaec S, Fridman C. Polymorphisms of ICAM-1 and IL-6 genes related to endometriosis in a sample of Brazilian women. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Nov;**33(11)**:1487-1492.
142. Wang-gohrke S, Chang-claude J. Integrin $\beta 3$ Leu33Pro polymorphism and breast cancer risk: a population-based case-control study in Germany. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;**88(3)**:231–237
143. Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Integrin beta3 Leu33Pro homozygosity and risk cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; **95(15)**:1150-7.
144. Langsenlehner U, Renner W, Yazdani-Biuki B, Eder T, Wascher TC, Paulweber B, et al. Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;**97(1)**:67-72.
145. Jakubowska A, Rozkrut D, Antoniou A, Hamann U, Lubinski J. The Leu33Pro polymorphism in the ITGB3 gene does not modify BRCA1/2-associated breast or ovarian cancer risks: results from a multicenter study among 15,542 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;**121(3)**: 639-49.
146. Jakubowska A, Gronwald J, Menkiszak J, Górski B, Huzarski T, Byrski T. Integrin $\beta 3$ Leu33Pro polymorphism increases BRCA1-associated ovarian cancer risk. *J Med Genet*. 2007 Jun; **44(6)**:408–411
147. Dippold W, Witting B, Schwaeble W, Mayet W, Meyer zum Buschenfelde KH. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) in colonic epithelial cells. *Gut*. 1993;**34**:1593–1597.
148. Tomita Y, Watanabe H, Kobayashi H, Nishiyama T, Tsuji S, Imai K, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on transitional cell cancer: possible significance in immunity against tumor cells. *Am J Pathol*. 1993;**143**:191–198.
149. Campbell SC, Tanabe K, Alexander JP, Edinger M, Tubbs RR, Klein EA. Intercellular adhesion molecule-1 expression by bladder cancer cells: functional effects. *J Urol*. 1994;**151**:1385–1390.

150. De Vita F, Infusino S, Aurienmma A, Orditura M, Catalano G. Circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 in non-small cell lung cancer patients. *Oncol Rep.* 1998;**5**:393–396.
151. Jiang Z, Woda BA, Savas L, Fraire AE. Expression of ICAM-1, VCAM-1, and LFA-1 in adenocarcinoma of the lung with observations on the expression of these adhesion molecules in non-neoplastic lung tissue. *Mod Pathol.* 1998;**11**:1189–1192.
152. Natali P, Nicotra MR, Cavaliere R, Bigotti A, Romano G, Temponi M, et al. Differential expression of intercellular adhesion molecule 1 in primary and metastatic melanoma lesions. *Cancer Res.* 1990;**50**:1271–1278.
153. Shimoyama S, Gansauge F, Gansauge S, Widmarier U, Oohara T, Beger HG. Overexpression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in pancreatic adenocarcinoma in comparison with normal pancreas. *Pancreas.* 1997;**14**:181–186.
154. Tempia-Caliera AA, Horvath LZ, Zimmermann A, Tihanyi TT, Korc M, Friess H, et al. Adhesion molecules in human pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2002;**79**:93–100.
155. Sun JJ, Zhou XD, Liu YK, Tang ZY, Feng JX, Zhou G, et al. Invasive and metastasis of liver cancer expression of intercellular adhesion molecule-1. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1999;**125**:28–34.
156. Koyama S, Ebihara T, Fukao K. Expression of intercellular adhesion molecule-1 during the development of invasion and/or metastasis of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992;**118**:609–614.
157. Kageshita T, Yoshii A, Kimura T, Kuriya N, Ono T, Tsujisaki M, et al. Clinical relevance of ICAM-1 expression in primary lesions and serum of patients with malignant melanoma. *Cancer Res.* 1993;**53**:4927–4932.
158. Tagushi O, Gabazza EC, Kobayashi T, Yoshida M, Yasui H, Koayashi H. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer. *Intern Med.* 1997;**36**:14–18.
159. Haghi AR, Vahedi A, Shekarchi AA, Kamran A. Correlation of serum intercellular adhesion molecule 1 and vascular endothelial growth factor with tumor grading and staging in breast cancer patients. *J Cancer Res Ther.* 2017 Apr-Jun;**13**(2):257-261.

160. Abdelrazik N, Fouda M, Zaghloul MH, Abbas D. Serum level of intercellular adhesion molecule-1 in children with malignant lymphoma. *Med Princ Pract.* 2008;**17(3)**:233-8.
161. Grothey A, Heistermann P, Philippou S, Voigtmann R. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) in patients with non-small-cell lung cancer: correlation with histological expression of ICAM-1 and tumour stage. *Br J Cancer*, 1998 Mar;**77(5)**:801-7.
162. Taguchi O, Gabazza EC, Kobayashi T, Yoshida M, Yasui H, Kobayashi H. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer. *Intern Med.* 1997 Jan;**36(1)**:14-8
163. Shin H.S, Jung C.H, Park H.D, Lee S.S. The Relationship between the Serum Intercellular Adhesion Molecule-1 Level and the Prognosis of the Disease in Lung Cancer. *Korean J Intern Med.* 2004 Mar;**19(1)**:48-52
164. Sprenger A, Schardt C, Rotsch M, Zehrer M, Wolf M, Havemann K, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer and benign lung disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1997;**123**:632–638.
165. Zhu PP, Yuan SG, Liao Y, Qin LL, Liao WJ. High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;**21(23)**:7254-63.
166. Schardt C, Heymanns J, Schardt C, Rotsch M, Havemann K. Differential expression of the intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer cell lines of various histologic types. *Eur J Cancer.* 1993;**29A(16)**:2250-5.

FORMLAR

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Çalışmanın Adı : Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarında ICAM-1 ve B3 İntegrin Gen Varyasyonlarının ve ICAM-1 Serum Düzeylerinin Araştırılması

Bu çalışma için sizden alınan kan kullanılacaktır. Alınacak olan bu kan laboratuvarımızda çalışılacaktır.

Kabul etmeniz halinde katılacağınız bu çalışma bir araştırmadır. Araştırmanın amacı, hastalığınızın gelişimi üzerine etkisi olduğu düşünülen toplam 3 gendeki değişiklikleri tespit etmektir. Araştırmaya katılacak tahmini gönüllü sayısı 200'dür. Gönüllü olarak sizin araştırma üzerinde herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır. Araştırma boyunca sizden bir maddi katkı talebi olmayacaktır. Sizin için herhangi bir rahatsızlık veya risk oluşturmayacak bu çalışma, kısa dönemde size bir fayda da sağlamayacaktır. Ancak uzun dönemde hastalığın gelişiminin daha iyi anlaşılabilmesini ve alternatif tedavi geliştirebilmek için çalışma önemlidir.

Araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlı olup araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz. Reddetmeniz halinde yararınıza engel ya da cezai bir durum ortaya çıkmayacaktır. İzleyiciler, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere ulaşılabilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır.

Siz veya yasal temsilciniz bilgilendirilmiş olur formunu imzalamakla bunu kabul etmiş olacaksınız. Ayrıca kimliğinizi ortaya koyacak kayıtlar da gizli tutulacaktır. Araştırma esnasında sizi ilgilendirecek bir bilgi söz konusu olduğunda siz veya yasal temsilcinize derhal haber verilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgiye 0 534 363 55 84 numaralı telefondan ulaşabilirsiniz.

Hasta Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum, dinledim, anladım, istediğim soruları sordum ve cevapları aldım. Bu klinik araştırmaya gönüllü olarak hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

“Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda ICAM-1 ve B3 İntegrin Gen Varyasyonlarının ve ICAM-1 Serum Düzeylerinin Araştırılması” araştırması kapsamında alınan kan örneklerinin;

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Hasta/ hasta yakını adı, soyadı

İmzası

Tarih

Açıklama yapan araştırmacı adı, soyadı

İmzası

Tarih

Olur alma işlemine tanık olan kişinin
Adı, Soyadı

İmzası

Tarih

ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 05/01/2017-6571



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :59491012-604.01.02-
Konu :Msc.Hilal Fındık'ın etik kurul
kararı A-46

AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi :26.12.2016 tarih, 11947639-604.01.01-464249 sayılı yazı

Enstitünüz Moleküler Tıp Anabilim dalı öğretim üyesi Prof.Dr.İlhan YAYLIM'ın danışmanlığında Msc.Hilal Fındık KIYAN'ın yürütücülüğünde Prof.Dr.Akif TURNA'nın yardımcılığında "Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarda ICAM-1 ve B3 İntegrin Gen Varyasyonlarının ve ICAM-1 Serum Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı Doktora Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 03 Ocak 2017 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Feray SAVRUN
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

Doğrulamak için: <http://194.27.128.66/envision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE8RGLYSC>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Gökçe SOYDANER, Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağı : www.istanbul.edu.tr

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

**KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERLİ
HASTALARDA” “ICAM-1” VE “B3
İNTEGRİN” GEN
VARYASYONLARININ VE ICAM-
1 SERUM DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yazar Hilal Fındık Kıyan

Gönderim Tarihi: 13-Oca-2019 04:17 PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1063573977

Dosya adı: ENSON_D_ZELTME_H_LAL_FINDIK_KIYAN_TEZ-_NT_HAL.docx (115.86K)

Kelime sayısı: 13610

Karakter sayısı: 91302

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	HİLAL	Soyadı	FINDIK KIYAN
Doğ.Yeri	ISPARTA	Doğ.Tar.	05.12.1985
Uyruğu	TC	TC Kim No	40291496274
Email	Hilalfindik3406@hotmail.com	Tel	05343635584

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	Haliç Üniversitesi	2013
Lisans	Gazi Üniversitesi	2008
Lise	Üsküdar Anadolu Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İYİ	İYİ	İYİ	65	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İYİ

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):