

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE GEN DEĞİŞİMİ
DÜZEYİNDE YENİ BİYOBELİRTEÇ GELİŞTİRME

DENİZ KIZMAZOĞLU
ORCID: 0000-0001-6269-187X

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
KASIM 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2015970051

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE GEN DEĞİŞİMİ
DÜZEYİNDE YENİ BİYOBELİRTEÇ GELİŞTİRME

DENİZ KIZMAZOĞLU
ORCID: 0000-0001-6269-187X

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yüksel Olgun
ORCID: 0000-0003-1769-4224

Bu araştırma TPOG (Türk Pediatrik Onkoloji Grubu) 2022 Araştırma Projeleri Destek Programı dahilinde 1591 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
KASIM 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “**Sisplatin Ototoksitesinde Gen Değişimi Düzeyinde Yeni Biyobelirteç Geliştirme**” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza:

Adı Soyadı: Dr. Deniz Kızmazoğlu

Tarih:

TEŞEKKÜR

Öncelikle yıllardır omuz omuza çalıştığım, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Yüksel Olgun'a,

Bana çocuk onkolojiyi çok sevdiren, bu işin temeline inmem konusunda cesaretlendiren, örnek aldığım ve yolundan ilerlediğim kıymetli hocam Prof. Dr. Nur Olgun'a;

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı'nda doktora yaptığım sürece desteklerini esirgemeyen ve bana yol gösteren çok değerli hocalarım Prof. Dr. Safiye Aktaş ve Prof. Dr. Zekiye Altun'a

Temel Onkoloji AD' da bu süreçte birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tezimi hazırlama sürecinde yardım ve desteklerini esirgemeyen başta çok sevgili Aylin Erol, Özde Gökbayrak ve Tekincan Aktaş olmak üzere tüm ekibe,

İyi günde kötü günde her zaman yanımda olan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	III
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1 Problemin Tanımlanması ve Önemi.....	1
1.2 Çalışmanın Amacı ve Hipotezi.....	2
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Sisplatin.....	4
2.1.1 Sisplatinin Moleküler ve Kimyasal Özellikleri.....	5
2.1.2 Sisplatinin Etki Mekanizması.....	6
2.1.3 Sisplatinin Farmakokinetiği.....	7
2.1.4 Sisplatin ve Yan Etkileri: Ototoksosite.....	7
2.2 Çocukluk Çağı Kanseri.....	10
2.2.1 Nöroblastom.....	11
2.2.2 Santral Sinir Sistemi Tümörleri.....	112
2.2.3 Germ Hücreli Tümörler.....	13
2.2.4 Hepatoblastom.....	14
2.2.5 Nazofarenks Karsinomu.....	15
2.2.6 Osteosarkom.....	16
2.2.7 Rabdomiyosarkom.....	17
2.3 Çocukluk Çağı Kanseri Genomik Bakış.....	18
2.4 Komparatif Genomik Hibridizasyon (KGH).....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 Hasta Örneklerinin Toplanması.....	22
3.2 Periferik Kandan Mononükleer Hücre (PBMC) İzolasyonu.....	22
3.3 DNA İzolasyonu.....	22

3.4 Komperatif Genomik Analiz.....	23
3.5 PCR.....	24
3.6 Hastaların İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	26
3.7 Verilerin Değerlendirilmesi.....	26
4.BULGULAR.....	27
7	
5.TARTIŞMA.....	30
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7.KAYNAKLAR.....	36
8.EKLER.....	43
8.1 EK-1 Etik Kurul Onayı.....	43
8.2 EK-2 Tez ile İlişkili Yayınlar.....	45
8.3 EK-3 Tez ile İlişkili Bildiriler.....	48
8.4 EK-4 Özgeçmiş.....	51

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. SSS tümörlerinin anatomik bölgelere göre semptom ve bulguları	13
Tablo 2. Real-Time PCR çalışması için kullanılacak olan program protokolü	25
Tablo 3. Pediatrik tümörlerin tanı dağılımı	27
Tablo 4. CGH Analizi ile Belirlenen Genlerde Değişim Yüzdeleri	28



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sisplatinin moleküler yapısı.....	5
Şekil 2. Sisplatinin DNA ile oluşturduğu bağlar.....	6
Şekil 3. Sisplatine bağlı sistemik yan etkiler	7
Şekil 4. Komperatif Genomik Hibridizasyon yönteminin şematize edilmesi.....	21
Şekil 5. Sisplatin dozunun tümör alt türlerine göre dağılımı	28



KISALTMALAR

ABCC3: ATP Bağlayıcı Kaset Alt Ailesi C Üyesi 3
ABL-1: Abelson Fare Lösemisi Viral Onkogen Homologu 1
ADAM6: A Disintegrin ve Metalloproteinaz 6
AFP: Alfa fetoprotein
ALK: Anaplastik Lenfoma Kinaz
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML: Akut Miyeloid Lösemi
ASCT: Otolog Kök Hücre Nakli
BCR: Kesme Noktası Küme Bölgesi Proteini
CDDP: Sisplatin
CGH: Komperatif Genomik Hibridizasyon
COG: Çocuk Onkoloji Grubu
COMP1: Kartilaj Oligomerik Matriks Protein
CTR1: Bakır Taşıyıcı 1
DEFA4: Defensin Alfa 4
DMSO: Dimetilsülfoksit
DNA: Deoksiriboz Nükleik Asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EFS: Olaysız Sağ Kalım
ERCC1: Eksizyon Onarımı Çapraz Tamamlayıcı Grup
ERG: ETS Transkripsiyon Faktör
ES: Ewing Sarkom
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FLİ: Arkadaş Lösemi Entegrasyonu 1 Transkripsiyon Faktörü
FLT-3: ile FMS Benzeri Tirozin Kinaz-3
FOXO-1: Çatal Kutusu Proteini O1
GD-2: Anti-Disialogangliosid
GHT: Germ Hücreli Tümör
GNAS: Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein
GSTP1: Glutasyon-S-Transferaz Pi
GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışması
H19: H19 Baskılı Anne Tarafından Eksprese Edilmiş Transkript

HCG: İnsan Koryonik Gonadotropin
ICR: İmprintleme Kontrol Bölgeleri
ITD: İnternal Tandem Duplikasyonları
KBB: Kan Beyin Bariyeri
LDH: Laktat dehidrogenaz
LRP2: LDL Reseptör İlişkili Protein 2
LSM: Histopak Ayrımlama Solüsyonu
MBL: Medulloblastom
MET: Mekanik-Elektriksel Transdüksiyon
mL: Mililitre
MYCN: V-Mycavian Myelositomatoz Viral Onkojen
NB: Nöroblastom
NDUFV1: NADH Dehidrogenaz Kompleksi
NFE2L2: NF-E2 İle İlişkili Faktör 2
NFK: Nazofarenks Karsinomu
NGS: Yeni Nesil Sekanslama
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma
NSD-1: Nüklear Reseptör Bağlayıcı Set Bölgesi 1
NUP-98: Nükleoprotein 98
OCT2: Organik Katyon Taşıyıcı 2
OS: Olaysız sağkalım
OTOS: Otospiralin
PAX: Eşleşmiş bölge geni
PBS: Fosfatlı Tuz Tamponu
PRDM-6: PR Set Bölgesi 6
RMS: Rabdomyosarkom
RNA: Ribonükleik Asit
ROS: Reaktif Oksijen Türevleri
RT-PCR: Eş-zamanlı Polimerik Zincir Reaksiyonu
SIX3: *Sine oculis* homeobox homolog-3
SLC22A2: Çözünür Taşıyıcı Ailesi 22 Üye 2
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizm
SOD2: Sodyum Dismutaz 2
SSS: Santral Sinir Sistemi

T-ALL: T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

TERT: Telomeraz Revers Transkriptaz

TNM: Tümör Nod Metastaz

TPMT: Tiyopurin Metiltransferaz

TPMT1: Tiyopurin Metiltransferaz 1

WT-1: Wilms Tümörü 1

ZIM2: Zinc-finger geni 2



SISPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE GEN DEĞİŞİMİ DÜZEYİNDE YENİ BİYOBELİRTEÇ GELİŞTİRME

Doktora Tezi

Deniz KIZMAZOĞLU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temel Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Giriş: Sisplatin (CDDP), çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan ve DNA platinizasyonu yoluyla etkili olan kemoterapötik bir ajandır. Bu alkilleyici ajanın en önemli yan etkileri nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisitedir. CDDP ototoksisitesi genellikle sensörinöraldır. Bilateral, geri dönüşü olmayan ve ilerleyici işitme kaybına neden olur. CDDP'ye bağlı işitme kaybı, özellikle küçük dil ediniminde, öğrenmede ve psikolojik gelişimde zorluklara neden olur ve çocukların hayatlarının geri kalanını da etkileyeceği düşünülür. Sosyal işlevsellikte azalmaya yol açması nedeniyle özellikle önemlidir. Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı kanserlerinde sisplatin ototoksisitesini önceden öngörmemizi sağlayabilecek olan biyobelirteçlerin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Öncelikle; ileri derecede işitme kaybı olan hastalar, aday mutasyon araştırması için karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ile analiz edildi. İleri derecede işitme kaybı olan 5 hastada ADAM6, SIX3, GNAS, NDUFV1, H19, DEFA4, ZIM2 genlerinin mutant olduğunu tespit ettik. Bu veriler doğrultusunda sisplatin tedavisi alan daha geniş bir çocukluk çağı kanseri hasta popülasyonunda bu 7 genin mutasyon durumunu tespit etmeyi amaçladık. Rutin kontroller için gelen sisplatin tedavisi alan ya da almakta olan 82 hastanın periferik kanından ayrılan mononükleer hücrelerden DNA izole edildi. Daha sonra 7 gen için RT-PCR analizi yapıldı. Hastalar tanıları, kümülatif sisplatin dozlarıyla birlikte Brock ve Muenster skorlamaları ile ototoksisite açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın; 44'ü erkek, 38'i kız idi. Hastaların tanısal dağılımı: Nöroblastom %42,7, Santral Sinir Sistemi Tümörü %14,6, Germ Hücreli Tümör %11, Hepatoblastom %11, Nazofaringeal Karsinom %6,1, Osteosarkom %4,9, diğer tümörler %9,7 şeklinde idi. Ortanca kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m² (75-800 mg/m²) olarak hesaplandı. Tüm hastaların %28'inde işitme kaybı vardı. Bu hastaların işitme kaybı oranları ise %76,8'inde hafif işitme kaybı, %23,2'sinde ise ileri derecede işitme kaybı olarak görüldü. Ototoksisite varlığı ile ZIM2 geninin amplifikasyonu arasında korelasyon bulundu (korelasyon katsayısı 0,461, p=0,003). ZIM2 gen amplifikasyonu özellikle ileri derecede işitme kaybı olan hastalarda körele idi (korelasyon katsayısı 0,38, p=0,017).

Sonuç: Sisplatin ototoksisitesini öngörmek için yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamız ZIM2 genini aday biyobelirteç olarak tanımladı.

Anahtar Kelimeler: Nöroblastom, Sisplatin, Ototoksisite, Biyobelirteç

Tezin sayfa adedi: 75

Danışman: Doç. Dr. Yüksel OLGUN

DEVELOPMENT OF NEW BIOMARKER AT THE LEVEL OF GENE ALTERATION IN CISPLATIN OTOTOXICITY

Doctorate Thesis

Deniz KIZMAZOĞLU

DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Department of Basic Oncology

ABSTRACT

Introduction: Cisplatin (CDDP) is a chemotherapeutic agent used in the treatment of many childhood cancers. It is effective through DNA platinization. The most important side effects of this alkylating agent are nephrotoxicity, ototoxicity and neurotoxicity. CDDP ototoxicity commonly causes sensorineural, bilateral, irreversible and progressive hearing loss. CDDP-induced hearing loss is particularly important in very young children, as it leads to impaired language acquisition, difficulties in learning and psychological development, and reduced social functioning that will affect them for the rest of their lives. The aim of this study is to determine biomarkers that can enable to predict cisplatin ototoxicity in childhood cancers.

Material&Method: Firstly; patients with severe hearing loss were analysed with comparative genomic hybridization for candidate mutation search. We found that the ADAM6, SIX3, GNAS, NDUFV1, H19, DEFA4, ZIM2 genes were mutant in 5 patients with severe hearing loss. In line with these data, we aimed to detect the mutation status of these 7 genes in a larger patient population of childhood cancer who take CDDP treatment. For routine checks DNAs were isolated from mononuclear cells separated from the peripheral blood of 82 patients who received or were receiving CDDcisplatin treatment. Then, RT-PCR analysis was performed for 7 genes. Patients were evaluated in terms of ototoxicity using Brock and Muenster scores along with their diagnoses, cumulative cisplatin doses.

Results: Of the 82 patients included in the study; 44 were boys and 38 were girls. Diagnostic distribution of patients as follows: Neuroblastoma 42.7%, Central Nervous System Tumors 14.6%, Germ Cell Tumors 11%, Hepatoblastoma 11%, Nasopharyngeal carcinoma 6.1%, Osteosarcoma 4.9%, and other tumors 9.7%. Median cumulative CDDP dose was 400 mg/m² (75–800 mg). 28% of all patients had hearing loss. Hearing loss rates of these patients were seen as mild hearing loss in 76.8% and severe hearing loss in 23.2%. A correlation was found between the presence of ototoxicity and amplification of the ZIM2 gene (correlation coefficient 0.461, p=0.003). ZIM2 gene amplification was correlated especially advanced patients with severe hearing loss (correlation coefficient 0.38, p=0.017).

Conclusion: New biomarkers are needed to predict cisplatin ototoxicity. Our study identified ZIM2 gene as a candidate biomarker.

Key words: Neuroblastoma, Cisplatin, Ototoxicity, Biomarker

Page Number: 75

Advisor: Doç. Dr. Yüksel OLGUN

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Problemin Tanımlanması ve Önemi

Sisplatin (CDDP), karboplatin ve oksaliplatin gibi platin bazlı ajanlar, maligniteli hastalarda yaygın olarak kullanılan kemoterapi ajanlarıdır(1). Bu kemoterapötik ajanlar birçok kanser alt tipinde kullanılmaktadır. Erişkin çağ kanserlerinin yanısıra birçok çocukluk çağı kanseri için de çok önemlidir. Bu kanser türlerine örnek olarak; santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, hepatoblastom, nazofaringeal kanser, retinoblastom, yumuşak doku sarkomları, germ hücreli tümörler sayılabilir (2). Ancak CDDP'nin bazı ciddi yan etkileri vardır. Bu yan etkiler ototoksisite, nörotoksisite ve nefrotoksisiteyi içerir. Platine bağlı ototoksisitenin genellikle geri dönüşümsüz olduğu ve CDDP tedavisi gören hastaların %42-67'sinde ortaya çıktığı bilinmektedir. CDDP tedavisi sırasında hastada ciddi ototoksisite ortaya çıkarsa bu yan etkiyi önlemek için CDDP dozu azaltılabilir ya da ilaç kesilebilir. Ancak bu durum, ilacın antitümör etkisinin azalmasına neden olabilir (3). CDDP kaynaklı ototoksisitenin derecesi çeşitlidir. Epidemiyolojik çalışmalarla bağlantılı olarak; kemoterapötik olarak kullanılan platin ajanının tipine ve dozuna bağlı olarak platine bağlı ototoksisite riskini artırabilecek çeşitli çevresel ve klinik risk faktörleri belirlenmiştir (4). Bir hastaya verilen CDDP yan etkiye neden olmazken, başka bir kişi için aynı dozda ototoksik olabilir. Bu nedenle akla gelen ilk soru CDDP'ye bağlı ototoksisiteye yatkınlığın altında yatan genetik faktörler olabilir. Bu doğrultuda CDDP farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde değişikliklere neden olan gen varyantlarına odaklanarak genetik yatkınlığın kanıtlarını belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (5).

Bu kapsamdaki çalışmalar; çeşitli aday gen çalışmaları ve iki genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS), pediatrik kanser hastalarında platin kaynaklı ototoksisitede genetiğin rolünü araştırmıştır (6–8). Yapılan çalışmalarda gen analizi sonucunda spesifik olarak bazı genlerde varyasyonların olduğu saptanmıştır (9,10). Spesifik olarak, metabolik enzimler (tiyopurin metiltransferaz [TPMT], glutatyon-S-transferaz pi [GSTP1]), taşıyıcılar (çözünür taşıyıcı ailesi 22 üye 2 [SLC22A2], monokarboksilat taşıyıcı 6 [SLC16A5], ATP bağlayıcı kaset alt ailesi C üyesi 3 [ABCC3]),

megalin [LRP2]), apoptotik sinyalleme ve oksidatif stresteki bileşenler (sodyum dismutaz [SOD2], NF-E2 ile ilişkili faktör 2 [NFE2L2]) ve sağırlıkla ilişkili genler (otospiralin [OTOS]), aday gen ilişkisi CDDP kaynaklı ototoksisitenin gelişiminde genetik varyasyonlar çalışmalarda ortaya konmuştur (11).

1.2 Çalışmanın Amacı ve Hipotezi

Kliniğimizde yaptığımız önceki çalışmamızda CDDP ototoksisitesi ile polimorfizm arasındaki ilişki esas olarak çocuk hastalarda araştırılmıştı. Megalin, Glutasyon S transferazlar, Tiyopurin Metiltransferaz 1 (TMPT1), Kartilaj Oligomerik Matriks Protein (COMP1) ve Eksizyon onarımı çapraz tamamlayıcı grup (ERCC1) gibi CDDP ototoksisitesi ile ilişkili olduğu düşünülen ve bugüne kadar gösterilen genlerin tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), CDDP tedavisi gören ve değişen derecelerde işitme kaybı olan 63 hastada taranarak bu genler ile CDDP'ye bağlı işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı.

Daha sonra incelenen 63 hastadan Brook ve Muenster skorlamalarına göre derece 2 ve üzeri işitme kaybı olan beş hastada yapılan komperatif genom hibridizasyonu (CGH) analiz sonuçları ile, kromozom 8p23.1 (DEFA4), kromozom 11q13.2 (NDUFV1), kromozom 19q13. 43 (PEG3).), kromozom20q13.32 (GNAS) ve kromozom 2p21 (SIX3) gen bölgelerinde ortak genetik değişiklikler tespit edildi. Bu çalışma sonucunda bulduğumuz genlerdeki değişikliklerin CDDP ototoksisitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada daha önce yapılan gen analizlerinden elde edilen bilgiler ışığında biraz daha geniş bir hasta popülasyonunda gen taraması yapılmış ve bu genlerin ototoksisitedeki öneminin ortaya konulması amaçlanmıştır. İlk çalışmadan elde ettiğimiz verilere dayanarak CDDP tedavisi alan ve işitme kaybı olan 70 hastada belirlenen beş gen bölgesindeki kayıp ve kazanımlar klinik bilgiler doğrultusunda incelendi ve rol oynadığı düşünülen yeni genlerin önemi araştırıldı. Ototoksisite biyobelirteci olabilecek genlerin, sisplatin ototoksisitedeki rolü değerlendirildi. Bu doğrultuda ilaca bağlı işitme kaybının öngörülmesinde rol oynayabilecek biyobelirteç veya biyobelirteçlerin keşfi, bu yeni bilgi ışığında tedavi stratejilerinin yeniden değerlendirilmesi

amaçlanmaktadır. CDDP ototoksisitesi, bireysel farklılıklar göstermektedir. İlgili genetik değişimlerin, bu bireysel farklılıklara neden olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmanın hipotezi; CDDP'ye bağlı olarak, farklı düzeyde işitme problemi gösteren veya göstermeyen olgularda, farklı genetik değişimlerin mevcut olduğudur. Eğer bu genetik değişimleri bilirsek, hastaya özel tedavi stratejileri geliştirilmesi ve bu şekilde ototoksisitenin önlenmesi gündeme gelecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sisplatin

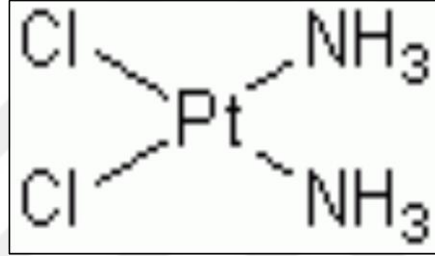
Sisplatin, kanser tedavisinde 1970’li yıllardan sonra kullanıma giren klinik için büyük öneme sahip anti-neoplastik bir ajandır. Yetişkinlik döneminde kullanılmakla birlikte çocukluk çağında da ; Nöroblastom (NB), Wilms tümör, Hepatoblastom, Germ hücreli tümörler (GHT), Beyin tümörleri, Osteosarkom gibi solid tümörlerin tedavisinde de kullanılmaktadır (12).

Farmasötik açıdan bakıldığında CDDP, 1960’lı yıllarda biyofizik bilimci Barnett Rosenberg isimli bilim insanı tarafından tanımlanmıştır. Rosenberg, elektromanyetik radyasyonun hücrelerin bölünmesi üzerine etkisini araştırdığı sırada, *Escherichia Coli* ile gerçekleştirdiği denemelerde hücreleri büyüttüğü petrilere platin elektrodları kullanmaktaydı. Petride yer alan platin elektrodları, üreyen bakterinin normalde olduğundan 300 kat daha uzun filamanlara sahip olmasına neden olmuştu. Rosenberg, çok kısa bir zaman diliminde bu filaman uzunluğunun uyguladığı elektromanyetik alandan olmadığını, petride kullanılan platin elektrodlarından kaynaklandığını gösterdi. Elektrodlardan, deney sonrası elektroliz ürünleri oluşuyordu. Yapılan analizlerde “Peyron kloridi” olarak bilinen ve daha sonra “sisplatin” ismi verilen bir platin molekülünün nötral bir cis izomerinin bu etkiyi yaptığı gösterildi. CDDP’nin bakteride hücre bölünmesini durdurduğu ama diğer yapıları etkilemediği için uzunca filamanların ortaya çıktığı açıklandı. Bu ajan için ilk bulgular 1965 yılında yayınlandı, 1968 de in-vivo bir çalışmada sarkom modelinde uygulanması uygulanması sonucunda anti-proliferatif etkisi açıklanmış oldu. Kanser hastalarında ilk kez 1971 yılında hasta kullanımına açıldı ve 1978 yılında FDA onayı aldı (13). Ayrıca, ilk hasta kullanımı germ hücreli tümörde yapılmıştır (14).

2.1.1 Sisplatinin Moleküler ve Kimyasal Özellikleri

CDDP, alkilleyici ajan grubunda değerlendirilmesine rağmen, alkil grubu yoktur. Bu nedenle alkilleyici benzeri ilaç olarak değerlendirilmektedir. Sisplatin, platin temellidir, bulunduğu gruba ait olan ilk ilaç olma özelliğini taşımaktadır. Bu gruptaki diğer ilaçlar arasında karboplatin ve oksaliplatin'dir.

CDDP'nin bilinen kimyasal formülü $PtCl_2(NH_3)_2$ 'dir ve moleküler ağırlığı 300.045 dalton'dur. CDDP bileşiği, iki farklı izomere sahiptir: cis ve trans izomerleri. Sadece cis formu hücreler üzerine sitotoksikite göstermektedir. Renk olarak çözülmeden önce koyu sarı (kristal katı) ve çözüldüğünde ise berrak rengini almaktadır. Erime noktası $270^{\circ}C$ 'dir.



Şekil 1. Sisplatinin moleküler yapısı

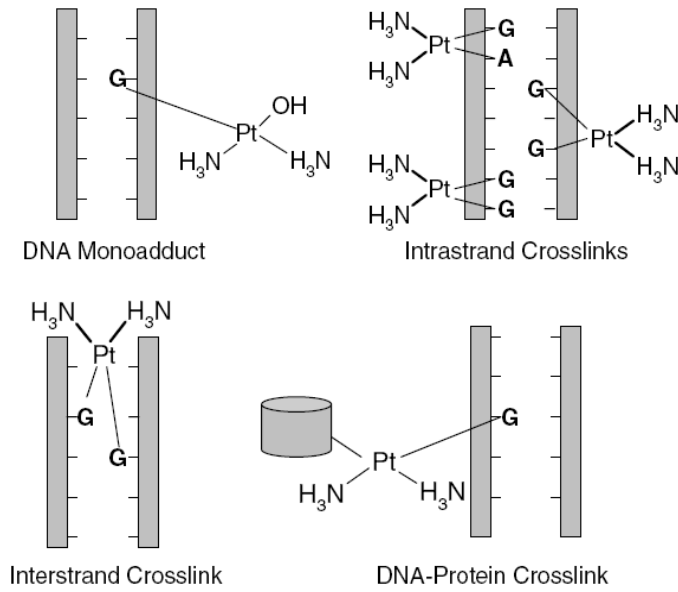
CDDP, uzun yıllardır başarılı bir şekilde kanser tedavisinde kullanılmaktadır ve biyolojik etki mekanizması ile ilgili hala detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

CDDP nükleusta DNA'ya bağlanarak, DNA'nın replike olmasını ve dolayısıyla transkripsiyonun gerçekleşmesini engelleyerek ve sinyal yollarını aktiveleştirerek hücreler üzerinde sitotoksik etki göstermektedir. CDDP hücrede mitokondriyi hasarlamakta, sonrasında hücre döngüsünü duraklatmaktadır. Bilinen diğer etkilerinde; ATPaz'ı durdurarak hücresel taşıma sistemlerini değiştirmektedir. Tüm bu etkiler dolayısıyla apoptoz, inflamasyon, nekroz neden olmaktadır (15).

2.1.2 Sisplatinin Etki Mekanizması

CDDP, suda çözünebilen nükleofilik bir ajandır. Yapısında kovalent bağ içermesinin yardımı ile kolaylıkla su dahil diğer başka moleküller ile bağ yapabilme kapasitesine sahiptir. Sulu ortamda sisplatin molekülünün içerdiği klor atomu, hidroksil grubu ile yer değiştirir, bununla beraber çok sayıda reaktif platin kompleksleri oluşturur (15,16).

CDDP, hücre içine alındıktan sonra su ile tepkimeye girer. Böylece iki tane klor iyonunu kaybedip, iki tane su molekülü alır. Yeni formdaki bu molekül pozitif şarjda olup, nükleik asit ve proteinler ile tepkime verme özelliği kazanır. DNA'da N7 lokasyonundaki pürin bazlarıyla tepkime verir; DNA ve protein arasında tek bağ, iki DNA zinciri arasında ve tek DNA zincirindeki bazlar arasında ise kovalent çapraz bağlar kurar. (Şekil 2) (16,17).



Şekil 2. Sisplatinin DNA ile oluşturduğu bağlar

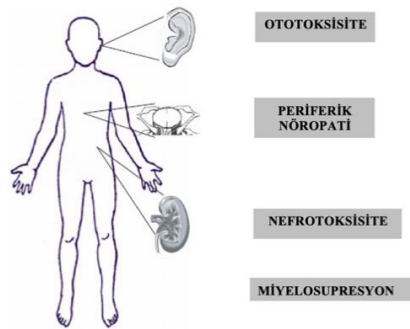
2.1.3 Sisplatinin Farmakokinetiği

Sisplatin, mide ve bağırsak kanalından emilim göstermediğinden dolayı ağız yolu ile emilimi de düşük orandadır. Bu nedenle sadece intravenöz veya intraperitoneal olarak kullanımı mevcuttur. İlacın plazma proteinlerine bağlanma oranı %90'dan fazladır. Sisplatin molekülü hidrofilik özellik göstermektedir ve bu nedenle vücut içinde de iyi dağılım gösterir. İç organlarda dağılımının en fazla olduğu yerler böbrek, karaciğer ve prostattır. Asit, plevral sıvı ve anne sütüne geçiş yapabilme özelliği vardır. Ayrıca plasentayı geçebilir. Kan beyin bariyerinden (KBB) geçişi iyi değildir (16).

2.1.4 Sisplatin ve Yan Etkileri: Ototoksisite

Sistemik tedavide sıkça kullanılmasına rağmen CDDP, çeşitli sistemlerde farklı toksik etkiler oluşturur. Öncelikli olarak ototoksisite ve nefrotoksisite doz sınırlayıcı yan etkilerdir. Bulantı, kusma, nörotoksisite, kardiyotoksisite ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkiler de klinik tablo açısından önem taşımaktadır (Şekil 3).

Tedavi verilen hastaların neredeyse tümünde orta-ağır derecede bulantı ve kusma görülmektedir. İlaç infüzyonunu takiben bir saat içinde bulantı ve kusma başlar ve 7-10 süre ile devam edebilmektedir. Gerçekleşen bu yan etkilere karşı yeteri derecede damar içi hidrasyon ve kusma önleyici ajanlar kullanıldığında yan etkiler nispeten azalmakta ancak iştahsızlık ve bulantı devam edebilir. Tedavi verilen hastaların takibinde bazı fizik bulgular ve laboratuvar değerlendirmeleri önerilmektedir. Laboratuvar da takip edilmesi gereken parametreler; böbrek fonksiyon testleri, kanda magnezyum, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum düzeyleri, total kan olarak sayılabilir. Fizik bulgular da hastanın mutlaka nörolojik muayenesi ve işitme-duyma testleri bakılmalıdır.



Şekil 3. Sisplatine bağlı sistemik yan etkiler

CDDP ototoksisitesinde en bilinen yan etki; sensörinöral, bilateral, geri dönüşümü olmayan ve çok büyük oranda ilerleme gösteren işitme kaybıdır. Genel olarak bakıldığında, sisplatin ototoksisitesinin esas olarak iç kulak hücrelerinin sisplatin kaynaklı apoptozundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Sisplatin, kokleanın lateral kısmındaki *stria vaskülaris*'e kan akışı yoluyla ulaşır ve dolayısıyla *stria vaskülaris*'in marjinal hücreleri sisplatin ototoksisitesinin en erken hedefi olabilir (18). Marjinal hücrelerin apoptoza uğraması nedeniyle *stria vaskülaris* fonksiyonu işlevini kaybetmiş durumdadır. Bu da endolenfatik potansiyelin kaybına ve vücudun normal işitsel fonksiyonu sürdürmesi için gerekli olan endolenf ortamının elektrolit bileşiminin bozulmasına sebebiyet vermektedir.

CDDP, marjinal hücrelerdeki organik katyon taşıyıcı 2 (OCT2) ve bakır taşıyıcı 1 (CTR1) yoluyla endolenflere girer. Endolenfte sisplatin, çeşitli katyon taşıma proteinleri ve mekanik-elektriksel transdüksiyon (MET) kanalları yoluyla, apikal membranlarda pasif difüzyonla koklear saç hücrelerine girebilir ve aylarca hatta yıllarca kalabilir. *Stria vaskülaris* tarafından üretilen endolenfatik potansiyel, saç hücrelerinin MET'ine güç vererek koklear saç hücrelerinin sisplatini almasını kolaylaştırır (19). Koklear kıl hücresi hasarının ana tetikleyicisinin, monohidrat sisplatin kompleksinin DNA'ya bağlanması olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak genetik materyalin replikasyonu ve transkripsiyonu etkilenmektedir. Böylece normal hücre içi metabolik aktiviteler bozuntuya uğrar. Bu durum sonucunda reaktif oksijen türevleri (ROS) aşırı birikir ve oluşan aşırı ROS, geri dönüşü olmayan bir kademeli amplifikasyon reaksiyonuna yol açar. Sisplatin, DNA hasarı yoluyla proliferatif hücreleri hedefler. Koklear hücreler çoğalmadığından, ototoksisitenin mitokondriyal hasardan kaynaklandığı görüşü daha mantıklıdır.

Sisplatin ototoksisitesinde işitme kaybı değişik düzeylerde olabilmektedir ve ototoksisitede bireysel duyarlılıklar söz konusudur. CDDP'den dolayı oluşmuş olan işitme kaybı özellikle pediatrik hastalarda dil öğrenmede bozukluğa, buna bağlı olarak öğrenme ve psikolojik gelişim sürecinde de zorluklara yol açmaktadır. Bu sebeple çocuklarda, sosyal olarak işlevsellik kaybı görülmektedir. Pediatrik kanserden kurtulanlarla ile yapılan çalışmalar, ototoksisiteye bağlı işitme kaybı sebebiyle daha düşük eğitim performansı ile

sonuçlandığını, özel eğitim hizmetlerine olan ihtiyacı artırdığını, yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Kümülatif doza ve doz programına bağlı olarak, çocukların %75'i işitme cihazı ile yaşamlarına devam etmektedirler. Yapılan çalışmalarda hastaların %75-100 oranında belirli derecelerde işitme kaybı olduğu bildirilmiştir. Sisplatin otoksisitesinin etkisi, DNA'daki mutasyonlar, bozulmuş replikasyon ve transkripsiyon mekanizmaları sonucu hücre kendini onaramadığı için hücre ölümüne yol açma kapasitesinden kaynaklanır. Kişiden kişiye farklı olacak şekilde birçok genetik değişim görülür.

Literatürde ADAM6 (A Disintegrin ve Metalloproteinaz 6), SIX3 (*Sine oculis* homeobox homolog-3), GNAS, NDUFV1 (NADH dehidrogenaz kompleksi), H19 (H19 Baskılı Anne Tarafından Eksprese Edilmiş Transkript), DEFA4 (Defensin Alfa 4), ZIM2 (Zinc-finger geni 2) gen bölgelerinin sisplatin ototoksisitesi ve işitme kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23,24).

Genetik değişimler, genetik belirteç olarak birçok alanda çalışılmaktadır ve bireysel farklılıkları araştırmak için tek nükleotid polimorfizm araştırmaları güncel bir konudur. Literatürde sisplatin tedavisi görmüş, farklı düzeylerde işitme kaybı olan çocukların, mononükleer hücrelerinden DNA'ları elde edilerek; Megalin, Glutatyon S transferazlar, TMPT1, COMP1 ve ERCC1 gibi sisplatin ototoksisitesi ile ilgili olduğu düşünülen veya gösterilmiş genlerin tek nükleotid polimorfizmleri taranmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın bazı polimorfizmler tespit edilse de bu genler ile işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bunun üzerine Brook ve Muenster sınıflandırmasına göre Grade-2 ve üzeri işitme kaybı olan beş hastada tüm genom CGH analizleri yapılmış ve bazı ortak gen kayıpları ve kazançları belirlenmiştir.

Defensin grubu proteinlerinden beta-defensin 3 proteininin kemokin reseptör 7 (CCR7)'yi, koklea hücrelerini sisplatinden korumak amaçlı artması beklenmektedir (20). Aynı zamanda NK-kB yolağı üzerinden aktivasyon gerçekleşmektedir. Dolayısı ile özellikle beta defensin-3 geninin, işitme kaybında rol oynayabileceği düşünülmektedir. PEG3, tümör süpresör bir gen olup, DNA hasarı bağımlı hücre ölümünde rol oynamaktadır. GNAS (Guanin nükleotid bağlayıcı protein) proteini de yine hücre ölümünde rol oynayan ve

CDDP ototoksitesisi ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmaların olduğu bir gendir. Dolayısı ile bu iki genin de CDDP ototoksitesisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ön beyin gelişiminde önemli rol oynadığı bilinen SIX3 geninin de yine sisplatin ototoksitesisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (21,22). Literatürde ADAM6 (A Disintegrin ve Metalloproteinaz 6), SIX3 (*Sine oculis* homeobox homolog-3), GNAS, NDUFV1 (NADH dehidrogenaz kompleksi), H19 (H19 Baskılı Anne Tarafından Eksprese Edilmiş Transkript), DEFA4 (Defensin Alfa 4), ZIM2 (Zinc-finger geni 2) gen bölgelerinin sisplatin ototoksitesisi ve işitme kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23,24).

2.2 Çocukluk Çağı Kanseri

Çocukluk çağı kanserleri göreceli olarak nadirdir. Erken evrede tanı koymak zordur. Semptom ve bulgular diğer çocukluk çağı kanserlerini taklit eder. Erişkinde kanser düşündüren bulgular, çocukluk çağı kanserlerinde sık görülmez. Tüm kanserlerin %0,5 'i 15 yaş altında görülmektedir. Çocuk yaşlarda kansere yakalanma sıklığı, 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Ülkemizde yıllık beklenen erişkin kanser vaka sayısı 150000 iken, 0-14 yaş arasında bu sayı 2500-3000 arasındadır. Amerika'da yılda 16000 yeni tanı (0-14 yaş 11000, 15-19 yaş 5000) beklenirken, dünyada yılda 273000 yeni tanı (0-14 yaş 200000, 15-19 yaş 73000) görülmektedir.

Çocukluk çağı kanserleri lenfoproliferatif tümörler (lösemi ve lenfoma) ve solid tümörler olarak sınıflandırılır (25). Sıklık sıralamasına baktığımızda ilk 15 yaşta lösemiler en sık görülmekte iken, bunu dünya genelinde santral sinir sistemi tümörleri, ülkemizde ise lenfomalar takip eder. 15-19 yaş arasında ise Hodgkin lenfomayı germ hücreli tümörler izler. Genel olarak ilk 2 yaşta nöroblastom, medulloblastom, Wilms tümörü, retinoblastom, rabdomyosarkom; 2-5 yaş arasında lösemi, NHL, nöroblastom, Wilms tümörü; adölesan dönemde kemik tümörleri, germ hücreli tümörler, Hodgkin lenfoma ve tiroid karsinomu sık görülür (26,27).

Pediatricte görülen solid tümörlerde gruplama için çeşitli gelişimsel kökenler dikkate alınır. Hematolojik kanserler ve beyin tümörlerinden değişik olarak, pediatrik solid kanserlerde embriyoda üç germ tabakasının herhangi birinde oluşabilmektedir. Pediatrik solid tümörlerde güncel olarak yeni nesil sekanslama (NGS) tekniğinin kullanılmaya başlanması ile pediatrik solid tümörlerde

somatik mutasyonlar tanımlanmaya başlamıştır (28).

Tedavisinde platin grubu kemoterapötik ajanların tercih edildiği, çalışmamıza dahil olan hastaların tanı sıklığına göre bazı çocukluk çağı tümörleri özetlenmiştir.

2.2.1 Nöroblastom

Çocukluk çağının en sık görülen kranium dışı solid tümörü olup, tüm pediatrik kanser ölümlerinin neredeyse %15'ini oluşturur. Özellikle yüksek riskli hastalarda genel beş yıllık sağ kalım oranı %50'den azdır. Nöral krestten köken alan embriyonik bir tümördür. Onbeş yaşından küçük hastalarda malignitelerin yaklaşık %8'ini oluşturur. Genelde nöroblastom 10 yaşından küçük hastaları etkilemektedir ve hastaların yaş ortalaması 19 aydır. Hasta grubunu % 37'si bebek, % 50'si iki yaş altı ve % 90'ı tanı sırasında beş yaştan küçüktür (29). Olgularda abdominal kitle varlığı sık rastlanır. Primer bölge olarak en sık görülen yer adrenal bezdir. Buna ek olarak paravertebral yerleşim dediğimiz diğer abdominal bölge, torasik, servikal ve pelvik sempatik ganglionlar da izlenmektedir(30).

Hasta gruplarında yaş, evre ve histopatolojik sınıflandırmaya ilave olarak nöroblastom vakalarının yaklaşık %25'inde v-mycavian myelositomatoz viral onkojen (MYCN) proteininin aşırı ekspresyonu bildirilmiştir ve bu, yüksek riskli fenotip ve kötü prognozla ilişkilidir. Kromozomal anomalilerde 1p heterogizotu kaybı (%30), 11q delesyonları (%45) ve 17q kazanımları (%60) görülmektedir ve bunlar, diploid veya tetraploid karyotiplerle ilişkilidir. Ek olarak, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) reseptör tirozin kinazı kodlayan ALK amplifikasyonu ise vakaların %1-2'sinde görülmekte olup, çoğunlukla MYCN amplifikasyonu ile birlikte değerlendirilmektedir.

Nöroblastomda temel olarak 4 evre izlenmektedir; Lokalize evreler L1 ve L2, yaygın evre M ve 18 aydan küçük hastalarda ortaya çıkan yaygın evre MS. Sınıflandırmada farklılaşma derecesi, stroma varlığı veya yokluğu, mitoz-karyoreksis indeksi, hasta yaşı, NB evresi, histolojik kategori, MYCN onkogen durumu, DNA ploidi ve kromozom 11q durumu dahil olmak üzere çeşitli prognostik parametreler kullanılmaktadır. Hastalar mortalite riskine göre (i) çok düşük, (ii) düşük, (iii) orta ve (iv) yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır (31). Risk grubuna göre farklı tedavi şemaları uygulanmaktadır. Çok düşük ve düşük risk grubunda asemptomatik hastalarda sadece cerrahi yeterli iken, semptomatik

hastalarda tedaviye kemoterapi de eklenir. Orta risk grubunda primer cerrahi veya kitleden biyopsiyi takiben kemoterapi uygulanır, yapılan değerlendirme sonrası gecikmiş cerrahiye takiben idame tedavisine geçilir. Yüksek risk grubunda da aynı şekilde fakat farklı yoğunlukta kemoterapi kürleri uygulanır. Cerrahi sonrası mutlaka radyoterapi gündeme gelir. Yüksek risk grubunda konvansiyonel kemoterapi veya yükseltilmiş dozlarda kemoterapötik tedavisini takiben ASCT (otolog kök hücre nakli) uygulanır. İdame aşamasında ise, anti-disialogangliosid (GD2) monoklonal antikorun kullanıldığı immünoterapi ve farklılaşmayı sağlayan 13-cis retinoik asit kullanılır. İndüksiyon kemoterapisinde genellikle platin bileşikleri (karboplatin veya sisplatin), etoposid, siklofosfamid, ifosfamid, adriamisin, dakarbazin ve vinkristin kullanılmaktadır (32). Ancak yüksek riskli NB'li çocukların 1/3'ünde yanıt yeterli değildir. Özellikle idameye geçildiğinde, hastalığın relapsı sıktır. Son yıllarda kemoterapiye immünoterapinin eklenmesi ile tedavi yanıtları ve sağkalım oranlarında artış sağlanmıştır (33,34).

2.2.2 Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri en sık görülen pediatrik solid tümörlerdir, tüm pediatrik kanserlerin %15-20'sini oluşturmaktadır (35). İki yaş altında supratentorial tümörler daha sık görülürken, iki yaş sonrası infratentorial tümörler daha sıktır. Adölesan çağda yine supratentoriyal tümörler daha sık görülür (36).

Pediatrik SSS tümörlerinin hastalarda görülme oranı, erişkin hastalara göre farklılık göstermektedir. Kraniumun ancak 1/10'u posterior fossaya ait olmasına rağmen çocukluk çağı grubu SSS tümörlerinin ortalama %55'i bu bölgede tutulum göstermektedir. Yetişkinlerde ise intrakraniyal tümörlerin %10'u posterior fossada yer alır. Bu yaş grubunda farklı histolojik özelliklerde tümörler görülür. SSS tümörlerinde farklı sınıflandırmalara gidilmiştir. Özellikle embriyonel tümörler çocukluk çağında önemlidir. Sınıflama 2021 yılında güncellenmiştir(37).

Hastada görülen belirtiler tümörün histolojisine, tutulum bölgesine ve hastanın yaşına göre farklılaşmaktadır. Örneğin beyinde oluşan tümörler, normal SSS yapısını infiltre ederek ya da BOS yollarında obstrüksiyona ve intrakraniyal basınç artışına yol açarak nörolojik defekt gösterir. Kafa içinde basıncın

artmasıyla, erken klinik bulgular ortaya çıkar. Baş ağrısı, kusma ve letarji gibi bulgular görülebilir. Baş ağrısı, küçük çocuklar için ilk önemli bulgu olmayabilir. Süt emen bebeklerde genellikle huzursuzluk, kusma, gelişim geriliği ve ilerleyici makrosefali ile kendini belli etmektedir. SSS tümörlerinin semptomlarının farklılaşması Tablo 1’de açıklanmıştır.

Tedavi seçeneklerinde pediatrik beyin tümörleri için cerrahi ve radyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Tümör dokusu tam olarak çıkarılamaz ise radyoterapi ve kemoterapinin yararı daha az olmaktadır.

Tablo 1. SSS tümörlerinin anatomik bölgelere göre semptom ve bulguları

Supratentoriyal (%30-40)
Serebral hemisfer-hemiparezi, spastisite, konvulsiyon (fokal veya generalize) · Para/suprasellar-endokrinopati (büyüme geriliği, diabetes insipitus, pubertal bozukluklar) · Hipotalamus- diensefalik sendrom (bebeklerde), gelişim ve davranış problemleri · Optik yol- görme alanı, keskinlik ve renkli görmeye bozukluk, optik atrofi, nistagmus, başın bir tarafa eğilmesi) · Pineal-Parinaud sendromu, uyku bozuklukları · Talamus, bazal ganglion- ağrı, duyu kaybı, hafıza bozuklukları
İnfratentoriyal (%60-70)
Posterior fossa-ataksi, nistagmus,dismetri · Beyin sapı- multipl kraniyal sinir felçleri, hemiparezi, spastisite, ruhsal değişim
Spinal (%2-5)
· Primer intrameduller-ağrı, motor ve duyu bozuklukları · Spinal metastaz-skolyoz, sfinkter bozuklukları (mesane ve rektal)

2.2.3 Germ Hücreli Tümörler

GHT’ler gonadlarda görülmektedir. Primordial germ hücrelerinden türevlenmiş nadir tümörlerdir. Ekstragonadal olarak en çok mediasten, retroperiton, pineal gland ve presakral bölgede görülürler. GHT’ler, tüm pediatrik tümörlerin %2-3’ünü oluşturur (38). Erkek/Kız oranı 1/1’dir. Adolesan dönemde sıklığı %15’i bulur. Evreleme tümörün yerleşim yerine göre değişir, COG (Children Oncology Group) evrelemesi (Evre I-IV) kullanılır. Diferansiyasyon sürecinin farklı adımlarına göre ve hangi hücreden gelişim gösterdiğine göre çok farklı patolojik yapıda olabilir. Buna bağlı farklı klinik

seyirleri ve tümör belirleyici molekülleri ile GTH farklı tiplerde olabilir. Üreme organı tümörleri ve üreme organı dışı tümörleri olarak tiplendirilebilir. AFP, beta-HCG, LDH düzeylerine bakılarak risk sınıflaması yapılmaktadır. Tedavide cerrahi, kemoterapi ve bazı tiplerinde radyoterapinin birlikte verilmesi söz konusudur. Tümörün yerleşim yeri, yaş, histolojik tip, rezektabilite ve tümörün evresine bakılarak multidisipliner bir tedavi planı yapılmaktadır (39).

Üreme organı tümörlerinde;

Çocukluk çağıının testis germ hücreli tümörleri: Dört yaşından küçük erkek çocukların testislerinde oluşabilir. Tedavi yolu, testislerin opere edilmesidir.

Evreye göre tedaviye kemoterapi eklenebilir.

Ergen ve genç erişkinin testis germ hücreli tümörü (seminom):

Ergenlik çağıındaki erkek çocuklarında görülmektedir.

Over germ hücreli tümörleri (disgerminom): Genç kızlık döneminde görülür.

Germinom: Beyinde ortaya çıkan ve germ hücrelerinden gelişen tümör tipidir. germ hücreli tümördür. Kemoterapiye çok iyi yanıt verir, mutlaka radyoterapi de tedaviye eklenir.

Üreme organı dışı germ hücreli tümörler ise;

Embriyonal karsinom ve karyokarsinom: Karın boşluğunda görülmektedir.

Yolk sac tümörleri: Pediatrik dönemde görülen bu tümörler genellikle sıklıkla sakrum ve koksikte görülür.

Ergen ve genç yetişkinlerde üreme organı dışındaki germ hücreli tümörleri: Genellikle göğüs kafesi içinde görülür.

2.2.4 Hepatoblastom

Hepatoblastom, çocukluk çağıının en sık görülen malign karaciğer tümörüdür. Sıklık olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidansı 1,6/1 milyon çocuk/yıl olarak bildirilmiştir (40). Beş yıl altındaki çocuklarda malign karaciğer tümörlerinin %90'ını oluşturur. Erkeklerde daha sık görülür. Erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık görülür. Ayrıca Beckwith-Wiedemann Sendromu, hemihipertrofi ve Trizomi 18'de de sıklık artmıştır. Embriyonel bir tümör olan hepatoblastom sıklıkla karaciğerde tek lezyon şeklindedir (41).

Evrelemesi radyolojik segmental tutulumu göre yapılır, buna PRETEXT evrelemesi denir. Asemptomatik bir kitle olarak tanı alır. Ağrı, iştahsızlık, sarılık, kusma, kilo kaybı da eşlik edebilir. En sık akciğere metastaz yapar. AFP, karaciğer tümörlerinin tanısında ve tedavi yanıtının takibinde kullanılan tümör belirteçidir. Yarılanma ömrü 5-7 gündür. Tanı biyopsi ile konur. Cerrahi ile tam çıkarılabilecek düşük evreleri tümörlerde primer cerrahi uygulanır. Bu hastalar tümör histolojik alt tipine göre kemoterapi almayabilir. Multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Cerrahi tedavinin temeli olup tam rezeksiyon şarttır. Kemoterapide özellikle sisplatin, karboplatin ve adriamisin önemlidir. Sisplatin tedavinin temelini oluşturur. Kemoterapi ile yaşam hızları %70-80'e çıkmıştır (42).

2.2.5 Nazofarenks Karsinomu

Nazofarenks Karsinomu (NFK) çocukluk çağında nadir görülen bir tümördür. Türkiye'de NFK olgularının sıklığı, tüm vakaların %0,7'sini kapsar. NFK, kansere bağlı ölümlerin %0,5'ini oluşturur. Çocukluk çağına baktığımızda, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1-5'ini oluştururken, nazofarenks kaynaklı tümörlerin %20-50'sini oluşturur. Hastalar tanı aldıkları zaman genellikle hastalık evresi lokal ve lokal ileri olarak saptanmıştır. Evre I hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım %90, II'de %84, III %75 ve Evre IVA-B de ise %58'dir (43). NFK, genellikle ileri evrelerde tanı alan bir kanser olduğundan kötü prognoz gösterir. Ancak, kanser erken aşamada potansiyel olarak tedavi edilebilmektedir.

En sık görülen bölge, *Rosenmüller fossa* olup, ikincil sıklıkla nazofarenksin superior-posterior duvarındadır. NFK'da moleküler olarak önemli genetik değişiklikler belirlenmiştir. Bu değişiklikler; NFkB- negatif regülatörler, CDKN2A/CDKN2B lokusunda kayıplarla ilişkili genetik değişiklikler, CCND1 amplifikasyonu, TP53 mutasyonu ve PI3K/MAPK sinyal yolağı, kromatin modifikasyonu, DNA tamirinde görülen mutasyonlardır.

NFK ilk pikini 15-24 yaş arasında göstermektedir. Hipopituitarizm, radyasyon nekrozu, ikincil maligniteler, ototoksiste gibi yan etkiler göz önüne alındığında tedavi sırasında radyasyon dozunu düşürmek çocuk ve genç erişkin hastalarda daha fazla önemlidir (44).

Pediyatrik NFK’da küratif radyoterapi tartişmalıdır (45). Tümörün görüldüğü primer lokasyon ve lenfatik bölgeler için önerilen doz 59.4 Gy ile 70 Gy (1.8- 2 Gy/frik dozundan) arasında değişmektedir. Literatüre bakıldığında, pediyatrik NFK radyoterapi dozları yetişkin NFK tedavisine benzer olarak uygulanmış olup, yüksek riskli bölgeye 66-70 Gy, standart riskli bölgeye 60 Gy ve profilaktik lenfatik işınlama bölgesine ise 50-54 Gy radyoterapi uygulanmıştır (46). Günümüzde bu rejim halen kullanılmaktadır. Çocuklarda kemoterapide sıklıkla tek başına ve/veya radyoterapi ile eş zamanlı sisplatin kullanılır. Hem radyoterapi hem sisplatin kullanımı, işitme kaybı açısından yüksek risklidir. Ancak yine de pediyatrik NFK’da iyi prognoz ve geç yan etki riskinin fazla olmasına bağlı olarak, indüksiyon kemoterapisi aldıktan sonra yanıtı iyi olan hastalarda dozun düşürülmesi için çalışmalar vardır (47).

2.2.6 Osteosarkom

Osteosarkom oldukça nadir olup, primer malign kemik tümörü olarak bilinir. Ergen grupta morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (48). Pediyatrik osteosarkom (%54) ve Ewing sarkom (ES) (%34) oranında görülmektedir. Osteosarkom, immatür kemik oluşturan mezenkimal kök hücrelerden köken alır ve başlıca uzun kemiklerin metafiz bölgesinde ortaya çıkar. Ewing sarkom ise aksiyel ve apendiküler iskelet arasında eşit dağılım izler (49). Osteosarkom ve ES için tanıda metastaz varlığı sağkalım açısından oldukça büyük öneme sahiptir. Osteosarkom ve ES ile tanılanmış hasta grubunun hemen hemen %20-25’i uzak metastaza sahiptir. (50). Beş yıllık sağ kalım; tümör eğer lokalize olarak kalmışsa %65-70, tümör metastaz yaptıysa %20 ‘dir (51).

Osteosarkom, Ewing sarkom için başlıca tedavi seçenekleri kemoterapi ve cerrahidir. Kemoterapi olarak özellikle osteosarkomda sisplatin önemli yer tutar. Özellikle ES’de radyoterapi de bu tedavi seçeneklerine ek olarak verilebilir. Osteosarkom radyorezistandır (52).

ES’de tümörün hangi dokudan köken aldığı hala daha net olarak aydınlatılamamıştır. Miyeloid kökenli kök hücreden ya da diferansiye olmayan nöronal kaynaklı hücrelerden oluşmaktadır (53). ES ile yapılan hücresel ve genomik alandaki çalışmalar, olguların %85 ‘inde patognomonik

olan t(11;22)(q24;q12) translokasyonunu göstermiştir (54). Bilinen ve en fazla karşılaşılan kromozomal farklılık ise 22q12'deki EWS geninin, ETS transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi ile füzyonuna yol açan bir translokasyondur. Füzyon oluşumunda Hq24' deki Friend- lösemi entegrasyonu 1 transkripsiyon faktörü (FLI) geni ve 21q22' deki ETS Transkripsiyon Faktör (ERG) genidir (55). Sonuç olarak bir kimerik protein oluşmaktadır ve bir transkripsiyon faktörü gibi işlevsellik kazanan bu yeni proteinin, onkogenez sürecine nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir. (56). ES'li hastaların hemen hemen %95'inde t(11;22) (q24;q12) ya da t(21;22) (q22;q12) var olduğundan, bu translokasyonlar tanı konulması için önemlidir (57).

Diğer sarkomlara nazaran osteosarkom, özgün herhangi bir translokasyon veya farklı moleküler değişiklikler içermemektedir. Osteosarkomlar genellikle dağınık bir karyotipe sahiptir (58). Osteosarkomda heterozigosite kaybı en fazla 3q, 13q (retinoblastom geninin yeri), 17p (TP53 geninin yeri) ve 18q (Paget hastalığıyla ilişkili gen) kromozomlarında saptanmıştır (59). Osteosarkomda yaygın olarak TP53 tümör baskılayıcı proteinin inaktivasyonu görülür.

2.2.7 Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom (RMS) pediatrikte görülen en sık yumuşak doku sarkomudur ve tüm sarkomların %5-8'ini kapsamaktadır (60). RMS, embriyonik iskelet kasında diferansiye olabilen, moleküler biyolojik özellikleri mimikri edebilen, primitif malign bir tümör olarak tanımlanmaktadır. Buna rağmen, çizgili kas dışı bölgelerde fazla rastlanmıştır (61). Baş-boyun bölgesinde, genito üriner sistemde; retroperiton, pelvis ve batin gibi visseral organlar komşuluğu ve ekstremitte bölgelerinde görülür. RMS, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında farklı alt tiplere ayrılmaktadır. Bunlar; embriyonel RMS, alveolar RMS, pleomorfik RMS, iğsi/skleroza ve epitelooid RMS'dir. Pediatrik olarak iyi bilinen sarkom tipi ise yuvarlak ve iğsi hücrelidir ve 15 yaşın altındaki hastalarda sık rastlanır. Görülen bu alt tiplerin her biri semptomatik olarak, hücre morfolojisi ve moleküler olarak ve prognozu açısından farklılık göstermektedir. Örneğin; iğsi hücreli/skleroza tip ve embriyonel tip RMS

iyi prognoz gösterirken, alveolar RMS ise daha kötü prognoz sergiler (62). Genelde emriyonel RMS'de moleküler translokasyon özellikli olarak tanımlanmamıştır. Ancak alveolar tipteki RMS'ların %85'inde t(2;13) (q35;q14) veya t(1;13) (p36;q14) translokasyonlarından biri mevcuttur. Bu translokasyonlar ile; PAX3-FOXO1 ve PAX7- FOXO1 füzyon genleri oluşur (63).

RMS'li hastanın tanılanmasında hastalığın evresi, tümörün yerleştiği yer, tümörün histolojik açıdan değerlendirilmesi ve hastanın tanı aldığı yaş, prognozu önemli derecede etkiler. RMS'de tedavi genellikle cerrahi ve/veya radyoterapi olup, sistemik kemoterapi tedavisi de eklenebilir ve bununla beraber hasta sağ kalımı %20'den %70'lere çıkarılmıştır (64).

2.3 Çocukluk Çağı Kanserlerine Genomik Bakış

Son zamanlarda geniş ölçekli genomik analizlerin yapılmasıyla birlikte, pediatrik kanserlerde genom bilgisi ve genetik etkenleri daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve klinik açıdan anlamlı yeni alt tiplerin tanımlanmasına yardımcı olmuştur (25). Pediatrik kanserlerin çoğunda somatik mutasyonların sayısı yetişkin kanserlerindeki kadar değildir. Pediatrik tümörlerde görülen germ-line mutasyonları, DNA hasarının onarımını zorlaştırmaktadır. Birçok pediatrik tümörde başlatıcı faktör, tümörün ortaya çıktığı gelişim aşamasına bağlıdır. Örneğin, gelişimsel bir kompartımanda (örneğin bir kas kök hücresi) meydana gelen bir mutasyon kansere yol açabilirken, başka bir kompartımandaki aynı mutasyon kansere yol açmayabilir (65). Ayrıca, tümör genomundaki kopya sayısı değişiklikleri ve yapısal değişikliklere ilişkin, çeşitli kanser alt tiplerinde prognostik göstergelerle bilinen spesifik modeller de içermektedir. Pediatrik tümörlerde gözlenen bir başka genomik parametre olan gen füzyonlarının, birçok onkogenik faktöre öncü olduğu kabul edilmektedir. Gelişmiş dizileme teknolojileri, füzyon partnerlerinin sayısının tahmin edilenden daha fazla olduğunu ve daha önce tespit edilmemiş gen yeniden düzenlemelerinin de onkogenik sürücü olarak işlev görebileceğini ortaya çıkardı. Sonuç olarak, kanserleşmeye zemin hazırlayan geniş bir gen yelpazesindeki germ hattı mutasyonlarının, pediatrik kanserde düşünüldenden daha büyük bir rol oynadığı görülmektedir (66).

Pediatrik kanserlerde hem somatik hem de germ-line mutasyonlardan

dolayı sahip oldukları genomik değişimlerin temelleri, DNA panellerinin ötesinde bütünleştirici bir analiz yaklaşımı ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Pediyatrik kanserlerde yapılan dizileme çalışmalarının ilk başlarında, onkojenik sürücü görevindeki genlerin tanımlanması amaçlanmakla birlikte, genel olarak düşük bir mutasyon yükünün varlığı gösterilmiş oldu. Özellikle şaşırtıcı bir şekilde yüksek riskli ve agresif seyreden kanserlerin çoğunda bile, tanımlanabilir bir sürücü gen veya yolak tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Wilms tümörü, T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T-ALL) ve Akut Miyeloid Lösemi (AML) ile ilgili daha sonra tüm genom sekanslama (WGS) çalışmaları ile birlikte, hastalığın alt tiplerine özgü sürücü genler tanımlandı.

Germ-line ve somatik değişimler arasındaki ilişki araştırıldığında pediyatrik kanserlere özgü çeşitli mekanizmalar da ortaya çıktı. Özellikle pediyatrik AML'de sık görülen ve yaşa bağlı gen füzyonları ve gen delesyonları ile karakterize edilmiştir. Ek olarak, AML'nin kötü prognozu Wilms Tümörü 1 (WT-1) mutasyonu ile FMS Benzeri Tirozin Kinaz 3 (FLT-3) - İnternal Tandem Duplikasyonları (ITD) veya Nükleoprotein 98 (NUP-98) – Nüklear Reseptör Bağlayıcı Set Bölgesi 1 (NSD-1) füzyon varlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Pediyatrik tümörlerde sekanslama ile medulloblastomların (MBL) bir alt kümesinde PR Set Bölgesi 6 (PRDM-6)'da ve NB'de Telomeraz Revers Transkriptaz (TERT) geninde değişimler saptanmıştır (67).

Birçok pediyatrik kanserde görülen proteinlerin anormal aktivitesi ile sonuçlanan gen füzyonları mevcuttur. Örneğin ALL'de Philadelphia kromozomu füzyon proteini ile karakterizedir. ABL-1 tirozin kinazın aktivasyonuna neden olan kesme noktası küme bölgesi proteini (BCR) - Abelson fare lösemisi viral onkogen homologu 1 (ABL-1) füzyon genini barındırır. ABL1 kinaz inhibitörü olan imatinib tedavi seçeneği olarak verilmektedir(68). Bir diğer örnek Ewing sarkomda EWS-FLI1, RMS'de eşleşmiş bölge geni (PAX) – Çatal kutusu proteini O1 (FOXO-1) füzyonlarının mevcut olmasıdır (69). Bugüne kadar pediyatrik kanserde tanımlanan gen füzyonlarının büyük çoğunluğu nadirdir ve henüz işlevsel olarak doğrulanmamıştır. Füzyonlar genelde, kansere neden olduğu bilinen

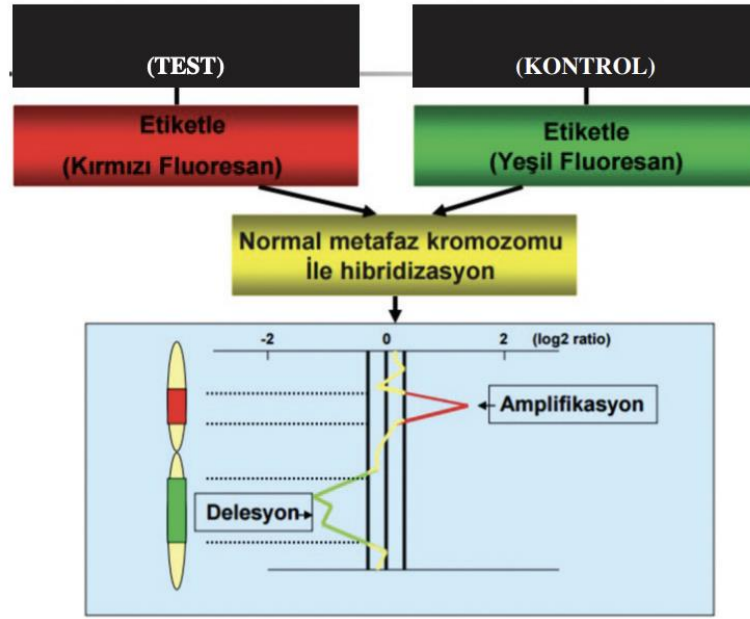
genleri barındırmaktadır; bu durum, bazı pediatrik kanserlerin "özel" onkogenik füzyonlar tarafından yönlendirildiği yönündeki olasılığı arttırmaktadır.

2.4 Komperatif Genomik Hibridizasyon (KGH)

Temeli Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) tekniğine dayanan KGH, floresan boyama temelli bir genom araştırma tekniğidir. Bu yöntemde hasta örnekleri, mevcut bir floresan boya ile boyanmakta ve böylece hastadan izole edilen DNA örnekleri, floresan renk değişiklikleri analiz edilir. Bu renk değişimlerine göre, biyoinformatik görüntü analiz programları yardımıyla kromozomların hibridizasyon oranları hesaplanmaktadır ve böylece ayrıntılı kromozomal anomaliler analiz edilmektedir. KGH'de standart yöntemlere oranla saptanamayan kromozomal anomaliler daha fazla oranda saptanabilmektedir (70).

KGH, sitogenetik analiz yöntemleri arasında yer alan, floresan boya temelli yeni bir moleküler testtir. Tek bir çalışmada tüm genomun analizi yapılabilmektedir (71). Sitogenetik test için yeterli metafaz bulunmayan tümörler değerlendirilebilir.

Yöntemde referans DNA'lar (metafaz evresindeki) ve şüpheli DNA'lar kıyaslanmaktadır. Buna göre referans kromozomlar boyunca floresan boyanın yoğunluğundaki değişimler, aranan şüpheli DNA'daki kopya sayısı değişiklikleri anlamına gelmektedir. Bu kopya sayısı değişiklikleri delesyon veya amplifikasyon olabilir. Birbirinden farklı farklı floresan özellik sergileyen DNA'lar, referans kromozomlarla hibridize edildiğinde birbirleri ile örtüşme gösteriyorsa mavi-turuncu bir renk vermektedir. Eğer şüpheli DNA'da herhangi bir delesyon varsa, bu bölgede hibridizasyon gerçekleşmeyeceğinden dolayı bu bölge kırmızı renkte izlenmektedir. Eğer amplifikasyon varsa, bu bölgede daha fazla hibridizasyon olacağından daha yoğun parlak yeşil bir renk görünmektedir. Renkli floresan görüntüler, analiz programları ile analiz edilerek hibridizasyon oranları belirlenmektedir.



Şekil 4. Komperatif Genomik Hibridizasyon yönteminin şematize edilmesi (72)

Tümördeki özgün genetik bir değişim veya daha önce tanımlanmış olan tümöre özgü genom anomalilerindeki farklılığın altyapısını değerlendirerek, bu anomaliliklerin tümörün progresyonunda ne derece rol oynadığı ve hasta sağ kalımına direk/dolaylı yoldan ilişkisi olup olmadığı, KGH yöntemi ile aydınlatılmaya çalışılmaktadır (73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Örneklerinin Toplanması

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda, rutin kontrolleri devam eden hastalarda CDDP tedavisi almış ve işitme kaybı bulunan 82 çocuk hastanın ebeveynlerinden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (BGOF) alındı. Hastalardan rutin kontroller sırasında alınan kanlara ek olarak EDTA'lı tüpe tam kan örnekleri alındı.

3.2 Periferik Kandan Mononükleer Hücre (PBMC) İzolasyonu

EDTA'lı tüplere alınan yaklaşık 10 mililitre (mL) kan örnekleri, Dokuz Eylül Üniversitesi Temel Onkoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Alınan kanlar, 1:1 oranında fosfatlı tuz tamponu (PBS) (Capricorn, PBS-10XA) ile dilüe edildi. Temiz 15 mL'lik falkon tüplere üç mL histopak ayırılma solüsyonu (LSM) (Capricorn, LSM-A) eklendi. 45⁰ eğik tutulan falkon tüpe, dilüe edilen kan örneği yavaş bir şekilde eklendi. Bu sırada iki sıvının birbirine karışmaması için kan örneği falkon tüpün çeperine yakın olacak şekilde damla damla eklendi. Tüpler 15 dakika boyunca 2000 rpm hızda santrifüj edildikten sonra, LSM solüsyonu ile serum arasında kalan beyaz renkte ve bulutumsu görünümdeki mononükleer hücreler, steril pastör pipeti yardımı ile toplanıp yeni bir falkon tüpe aktarıldı. Toplanan hücreler, yedi mL PBS ile yıkanmak üzere beş dakika boyunca 1200 rpm hızda santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen pellet, içerisinde %10 dimetilsülfoksit (DMSO) (Merck, 109678) bulunan bir mL dondurma ortamı ile çözüldü ve DNA izolasyonuna kadar -80⁰C'de saklandı.

3.3 DNA İzolasyonu

Mononükleer hücrelerden DNA ayırılması, High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche, 11796828001) kullanılarak, firmanın önerdiği yöntem ile gerçekleştirildi. Kısaca; dondurma ortamındaki hücreler çözündürülüp santrifüj yardımı ile dondurma ortamı uzaklaştırıldı. Pellet, 200 mikrolitre (µL) steril PBS içerisinde çözündürüldü. Tüplerin üzerine 200 µL Binding Buffer ve 40 µL Proteinase K eklenerek pipetaj yapıldı ve örneklerle homojenize olması sağlandı. Tüpler, önceden 70⁰C'ye ayarlanmış olan ısı bloğuna konularak 10 dakika boyunca bekletildi. Bekleme süresi sonunda her bir tüpe 100 µL izopropanol

eklendi ve pipetaj yapıldı. Daha sonra her bir homojenat, kitin içerisinde bulunan filteli koleksiyon tüplerine aktarıldı. Bir dakika boyunca 8000 rcf hızda santrifüj edildi. Santrifüj sonrası filtrelili kısım korunarak, aşağıdaki koleksiyon tüpüne çöken içerik uzaklaştırıldı ve her bir örneğin filteli kısmı yeni koleksiyon tüplerine konuldu. Üzerlerine 500 µL inhibitör removal buffer eklendi ve santrifüj aşaması tekrarlandı. Alt kısımdaki koleksiyon tüpleri atıldı ve filtrelili tüpler yeni koleksiyon tüplerine aktarıldı. Daha sonra her bir tüpe 500 µL wash buffer eklendi ve 8000 rcf/bir dakika santrifüj edildi. Bu aşama bir kez daha tekrar edildikten sonra santrifüj sonrası alt tüpe geçen sıvı uzaklaştırılıp filtrelili tüpler tekrar eski koleksiyon tüplerine geri konuldu ve kalan minimal artık sıvıyı elimine etmek için 13.000 rcf'de 10 saniye boyunca kısa bir spin atıldı. Koleksiyon tüpleri uzaklaştırıldı ve filtrelili tüpler, Collection tüpleri atılarak, ependorfların üzerine konuldu. İşlemler sırasında 70°C'de bekletilen Elüsyon Buffer'dan her bir tüpe 200 µL eklendi. 8000 rcf'de bir dakika santrifüj edildikten sonra filtreden çözölen DNA, ependorfa toplanmış oldu ve santrifüj sonrasında filtrelili üst kısım atıldı. Ependorfta elde edilen DNA'lar, bir sonraki kullanıma kadar -20°C'de saklandı.

3.4 Komperatif Genomik Analiz

Komperatif Genomik Analiz (KGH)'de tek bir kromozomal lokasyona veya birden çok lokusa özel tasarlanmış NimbleGen KGH dizinleri (NimbleGen Dual-Color DNA Labeling Kit, Roche NimbleGen, Inc.) kullanıldı. Bunun için analiz edilecek beş olgunun DNA'sı ile kontrol olarak kullanılan DNA'lar (normal DNA) farklı florokromlarla işaretlendi ve normal hücrelerden elde edilen metafaz kromozomları ile hibridize edildi. Buna göre kromozomların hibridizasyon profilleri hesaplandı. Yöntem kısaca aşağıdaki basamakları içermektedir:

- İzole edilen DNA'ların farklı renkli florokromlar ile işaretlmesi (Cy3-yeşil, Cy5-kırmızı)
- Hatalı eşleşmeleri elimine etmek için Human Cot-1 DNA ile muamele edilmesi
- BAC, PAC, kosmid, cDNA, oligonukleotid ve PCR türevli problemlerin cam matriks üzerine sabitlenmesi
- Hibridizasyon

- *In silico* ortamda analiz programı ile floresan sinyallerin tanımlanması ve sonuç eldesi

Karşılaştırmalı analiz ile her bir olgunun sitogenetik idiyogramları elde edildi.

3.5 PCR

İzole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları ölçülerek, bu örnekler eş-zamanlı (Real-Time) RT-PCR reaksiyonu ile DEFA4, NDUFV1, ADAM6, H19, ZIM2, GNAS, SIX3 genleri açısından değerlendirildi. Bu bölgelerdeki kazanım ya da kayıpların tespiti için bu bölgelere özgü tasarlanmış işaretli prob içeren primer ve enzim karışımları kullanıldı. Aşağıda genlerin primer dizileri yer almaktadır.

DEFA4 Real-Time PCR çalışması için, 8p23.1 bölgesinde bulunan DEFA4 genine özgü tasarlanmış, 5'-CCAGGCAAGAGGTGATGAG-3' ve 5'-TGAAACCTGAAGAAGCAGAGC-3' primer çifti ile 5'-FAM-TGGGCCAGAAGACCAGGACATATCTA-BBQ-3' probunu içeren enzim kullanıldı.

NDUFV1 Real-Time PCR çalışması için 11q13.2 bölgesinde bulunan NDUFV1 genine özgü tasarlanmış, 5'-GAGGCCTCATTGTAGAATTCCC-3' ve 5'-GAGGCCTCATTGTAGAATTCCC-3' primer çifti ile 5'-FAM-ATGTAGATATAGGCAGCGCGGGC-BBQ-3' probunu içeren enzim kullanıldı.

ADAM6 Real-Time PCR çalışması için 14q32.33 bölgesinde bulunan ADAM6 genine özgü tasarlanmış, 5'-CTGTCCTACAGCCTGTGTTT-3' ve 5'-CTGAGTTGTCACCAGCAGAT-3' primer çifti ile 5'-FAM-TCACATGCGGAGGAAACACCTTCT-BBQ-3' probunu içeren enzim kullanıldı.

H19 Real-Time PCR çalışması için 11p15.5 bölgesinde bulunan H19 genine özgü tasarlanmış, 5'-ACGTGTCGCTATCTCTAGGT-3' ve 5'-GCTGTTCCGATGGTGTCTT-3' primer çifti ile; 5'-FAM-AACCAGACCTCATCAGCCCAACAT-BBQ-3' probunu içeren enzim kullanıldı.

ZIM2 Real-Time PCR çalışması için 19q13.43 bölgesinde bulunan ZIM2 genine özgü tasarlanmış, 5'-CCCTTTGAATGTGGTAGTGAGA-3' ve 5'-

TTGGCTGTGACTCGGTAAAG-3' primer çifti ile 5'-FAM-AAAGCCATGAGCGTGAGCAGC-BBQ-3' probunu içeren enzim kullanıldı. **GNAS** Real-Time PCR çalışması için 20q13.32 bölgesinde bulunan GNAS genine özgü tasarlanmış, 5'-CGAAGGTGCGTTACCAGATT-3' ve 5'-TTTCAGCACGGGTAGAGTTAA-3' primer çifti ile 5'-FAM-TTTGTGCTGGGTCATCAGAGCAGA-BBQ-3' probunu içeren enzim kullanıldı.

SIX3 Real-Time PCR çalışması için 2p21 bölgesinde bulunan SIX3 genine özgü tasarlanmış, 5'-CCTCTTCCTCCTCTTCCTTCT-3' ve 5'-GAGTGTGTGTGGACTTGTATGT-3' primer çifti ile 5'-FAM-ACAAACCGAAATCAGGATACCCAACCA-BBQ-3' probunu içeren enzim kullanıldı.

Referans gen olan **11q23** Real-Time PCR çalışmasına özgü tasarlanmış, 5'-TGGTGTACGAGATGCGCGTC-3' ve 5'-TCACCGATAGGCATGAAGGG-3' primer çifti ile 5'-FAM-TCAACGCCATCGGCATGTCCAGG-TAMRA-3' Taqman probunu içeren enzim kullanıldı.

Referans gen olan **NMYC** Real-Time PCR çalışmasına özgü tasarlanmış, 5'-TGGGCAGACACATCGTAGCA-3' ve 5'-CACCTTCACTCCCACCTCAAC-3' primer çifti ile 5'-FAM-TGTTGCCCCGAGATTGACCCGGT-TAMRA-3' Taqman probunu içeren enzim kullanıldı.

Tablo 2. Real-Time PCR çalışması için kullanılacak olan program protokolü

Program	Denaturasyon	Amplifikasyon			Soğutma
Parametre					
Analiz modu	Yok	Kantifikasyon Modu			Yok
Döngü	1	45			1
Hedef [°C]	95	95	60	72	40
Süre [hh:mm:ss]	00:10:00	00:00:10	00:00:30	00:00:01	00:00:30
Ramp.hızı [°C/s]	20	20	20	20	20
Edinim Modu	Yok	Yok	Yok	Tek	Tek

Tüm PCR reaksiyonları, 8'li PCR tüpleri içerisinde hazırlanıp, nano realtime PCR cihazı (Roche) kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz için relatif kantitasyon yapıldı. Relatif kantitasyon delta, delta cycle threshold (Δ/Δ Ct) analiz yöntemi kullanılarak yapıldı. Kalibratör olarak sağlıklı referans DNA kullanıldı. Bu sonuçlar diğer bir kantitasyon yöntemi olan absolute kantitasyon yönteminde yine referans DNA standartları kullanılarak teyit edildi. 0,5 altındaki değerler delesyon, 2'nin üzerindeki değerler amplifikasyon olarak değerlendirildi.

3.6 Hastaların İşitme Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Hastalara öncelikle tanı aldıklarında, tedavi başlamadan önce bazal işitme testi uygulandı. Hastalar Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na yönlendirildi ve Odyoloji bölümünde işitme testleri yapıldı.

Değerlendirme için Brock ve Muenster işitme testleri kullanıldı. Tüm hastalarda tedavi öncesi işitme normal olarak değerlendirildi. Tedaviye başladıktan sonra her kür öncesi işitme testi tekrarlandı.

3.7 Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analizler, SPSS 29.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı ve dağılımsal istatistikler tüm gruplar için alındı. Normal dağılıma uymayan gen bulguları non-parametrik Kruskal-Wallis testi ile sisplatin dozu, işitme kaybı düzeyi ve gen bulguları ile karşılaştırıldı. Araştırılan genlerin $\Delta\Delta$ CT düzeyinin işitme kaybı (Brock ve Muenster skorlarına göre) durumu ile arasındaki ilişki non-parametrik Mann-Whitney U testi (ortalamaların karşılaştırılması) ile araştırıldı. Cinsiyet, tanı, ototoksosite varlığı gibi klinik bulgular ile araştırılan genlerdeki kayıp, kazanç ya da normal aralıkta bulunma durumu Ki-kare testi (çapraz tablolar) ile araştırıldı. Tüm bulguların korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık tüm testlerde $p<0,005$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

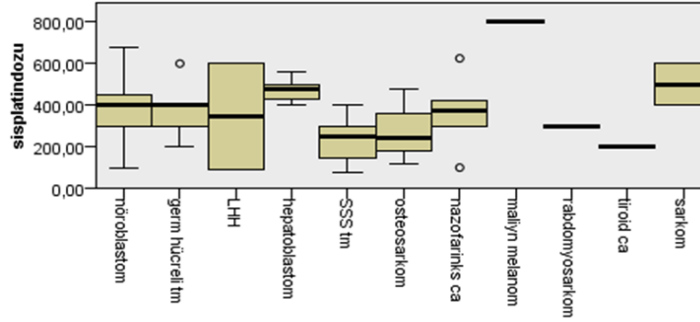
4. BULGULAR

Çalışmaya 44'ü erkek, 38'i kız olmak üzere toplam 82 hasta dahil edildi. Hastalara tanı dağılımı şu şekilde oluştu: Nöroblastom %42,7 (n:35), Santral Sinir Sistemi Tümörleri %14,6 (n:12), Germ Hücreli Tümörler %11 (n:9), Hepatoblastom %11 (n:9), Nazofarinks karsinomu %6,1 (n:5), Osteosarkom %4,9 (n:4), Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri %2,4 (n:2), Langerhans Hücreli Histiositoz %2,4 (n:2), Tiroid karsinomu %2,4 (n:2), Rabdomyosarkom %1,2 (n:1), Malign melanom %1,2 (n:1) idi (Tablo 3).

Hastaların tanı dağılımı heterojen idi, ortanca tanı alma yaşı 50 ay (2-210 ay) olarak saptandı. Hastaların çoğunluğunu oluşturan nöroblastom tanılı hastaların ortalama tanı alma yaşı 29 ay (2-189) olarak bulundu.

Tablo 3. Pediatrik tümörlerin tanı dağılımı

Tanı	Yüzde (%)	Hasta sayısı (n)
Nöroblastom	42,7	35
Santral Sinir Sistemi Tümörleri	14,6	12
Germ Hücreli Tümörler	11	9
Hepatoblastom	11	9
Nazofarenks karsinomu	6,1	5
Osteosarkom	4,9	4
Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri	2,4	2
Langerhans Hücreli Histiyositoz	2,4	2
Tiroid karsinomu	2,4	2
Rabdomyosarkom	1,2	1
Malign melanom	1,2	1



Şekil 5. CDDP dozunun tümör alt türlerine göre dağılımı

Hastalara uygulanan ortalama kümülatif CDDP dozu 400 mg/m^2 ($75 - 800 \text{ mg/m}^2$) idi. Hastalara öncelikle tanı aldıklarında, tedavi başlamadan önce bazal işitme testi uygulandı. Tüm hastalarda işitme normal olarak değerlendirildi. Tedaviye başladıktan sonra her kür öncesi işitme testi tekrarlandı. Derece 1 ve 2 işitme kaybı olan hastalarda tedaviye devam edilirken, daha ileri işitme kaybı gelişen hastalarda tedavi değişikliğine gidildi.

Hastaların işitme durumları Brock ve Muenster işitme testleri kullanılarak değerlendirildi. Tedavilerinin ilerleyen dönemlerinde hastaların %28'inde işitme kaybı saptandı. Bu hastaların işitme kaybı oranları ise %76,8'inde hafif işitme kaybı, %23,2'sinde ise ileri derecede işitme kaybı olarak görüldü.

Tablo 4. CGH Analizi ile Belirlenen Genlerde Değişim Yüzdeleri

	DEFA4	NDUFV1	ADAM6	H19	ZIM2	GNAS	SIX3
Normal Dağılım	%83,1	%80,7	%78,3	%62,6	%73,5	%75,9	%60,0
Amplifikasyon	%14,5	%15,7	%19,3	%8,3	%12,0	%9,6	%19,3
Delesyon	%2,4	%3,6	%2,4	%29,1	%13,3	%14,5	%21,7

Hastaların ototoksisite varlığı ile ZIM2 geni amplifikasyonu arasında korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı 0,461, $p=0,003$). Özellikle ileri derece işitme kaybı olan hastalar ile ZIM2 geni amplifikasyonu tespit edilen grup korele idi (korelasyon katsayısı 0,38, $p=0,017$).

Hastaların ototoksisite varlığı ile ZIM2 gen delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların ototoksisite varlığı ile DEFA4 gen amplifikasyon ya da delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların ototoksisite varlığı ile NDUFV1 gen amplifikasyon ya da delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların ototoksisite varlığı ile ADAM6 gen amplifikasyon ya da delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların ototoksisite varlığı ile H19 gen amplifikasyon ya da delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların ototoksisite varlığı ile GNAS gen amplifikasyon ya da delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların ototoksisite varlığı ile SIX3 gen amplifikasyon ya da delesyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada CDDP tedavisi almış, 82 pediatrik kanser olgusunda, ADAM6, SIX3, GNAS, NDUFV1, H19, DEFA4, ZIM2 genlerinin germ hattı mutasyon değişiklikleri araştırılmıştır. Bu genlerin hedef ve biyobelirteç adayı olarak seçilmesinin nedeni bu seri içinde ileri derecede işitme kaybı olan beş hastada karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ön çalışması ile bu genlerde değişiklikler saptanmış olmasıdır. Hastalardan onam alınıp elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinden elde edilen germ hattı DNA'sında söz konusu yedi gen, RT-PCR ile çalışılmıştır. Moleküler bulgular, klinik ve işitme durumu için odyolojik olarak takip edilmekte olan işitme ve ototoksisite durumları Brock ve Muenster skor hesaplaması ile kaydedilmiş olan bulguları ile istatistiksel karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlı değişiklik ZIM2 geninde saptanmıştır.

ADAM6, bir metalloproteinaz enzimidir ve bu enzim, proteinlerin hücre yüzeyindeki bağlantıları keserek hücrenin çevresindeki dokulara yayılmasına izin veren bir işlev gösterir. ADAM6 geni, insan genomunun sekizinci kromozomunun kısa kolunda (8p11.21) yer alır ve hücre yüzeyindeki proteinlerin işlevini düzenleyen bir aile olan ADAM ailesine aittir. ADAM6 geni, CDDP'nin hücrelerdeki toksisitesini artırabilecek bir enzim olan MMP-2'yi (Matrix Metalloproteinase-2) aktive edebilir. MMP-2, hücrelerin çevresindeki matriksi (doku) parçalayarak kanser hücrelerinin metastazını kolaylaştırır. Ancak, aynı zamanda sağlıklı hücrelerin işlevini de bozarak sisplatinin ototoksisitesine katkıda bulunabilir (74).

SIX3, insanlarda bulunan bir gendir ve bu gen, hücre gelişimi, bölünmesi ve ölümü gibi süreçlerde rol oynayan bir protein kodlar. SIX protein ailesi (Six 1-6) iç kulak gelişimi için protein ifadesi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Six3 geni, işitsel sistemin malformasyonunun engellenmesi açısından önemlidir. Ayrıca SIX3 geni, embriyonal gelişimde önemli bir rol oynar ve birçok dokunun oluşumunda görev alır. Bazı hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Özellikle, bu genin mutasyonları anoftalmi (gözlerin oluşmaması) ve hipopituitarizm (beyin ön lobundaki hipofiz bezinin işlevinin azalması) gibi hastalıklara neden olabilir (75).

GNAS geni, guanin nükleotid bağlayıcı proteinlere özgü bir alt aileden olan G protein kodlayan bir gen olarak bilinmektedir. Bu gen, proteinler arasındaki iletişim ve hücreler arası sinyal iletimi için önemli bir rol oynar. Ototoksisitede rolü tam olarak tanımlanmamış olsa da, kromozom 20 (20q13.2) üzerindeki GNAS genindeki postzigotik aktive edici mutasyonlarla birlikte işitme problemlerine neden olduğu tanımlanmıştır (76).

NDUFV1 geni, mitokondriyal kompleks I'in bir alt birimi olarak görev yapar ve hücre solunum sürecinde önemli bir rol oynar. Lokasyon olarak kromozom 11q13.2'de yer alır ve 25,564 baz çifti uzunluğundadır. NDUFV1 geni, NADH dehidrogenaz kompleksi I'in en büyük alt birimi olan NDUF51 ile birleşerek kompleks I'in stabilitesini ve fonksiyonunu artırır. NDUFV1 genindeki mutasyonlar, kompleks I'in bozulmasına ve mitokondriyal solunumun bozulmasına neden olabilir. Bu durum, çeşitli mitokondriyal hastalıkların gelişmesine katkı sağlar. NDUFV1 genindeki bazı mutasyonlar, Leigh sendromu olarak adlandırılan nadir bir mitokondriyal hastalığa neden olabilir. Bu sendroma bağlı olarak duyma kayıpları gelişebilir (77).

H19 geni, insanda 11p15.5 bölgesinde yer alan bir gen olup, imprinted bir gen olarak anneden gelen aleli ifade edilir. H19, birincil transkript olarak üretilen, ancak protein kodlamayan bir RNA molekülü olan bir uzun kodlamayan RNA (lncRNA) genidir. H19 geninin birçok farklı fonksiyonu vardır. Özellikle, gelişim sırasında önemli bir rol oynar. Farklılaşmış dokularda ve özellikle plasentada yüksek düzeyde ifade edilir. H19, birçok büyüme faktörü sinyal yolunun regülasyonunda görev alır ve bu yolla hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması gibi süreçleri kontrol eder. Kanserde, H19 geninin ifadesindeki değişiklikler gözlemlenir. H19, bazı kanser türlerinde yüksek düzeyde ifade edilirken, diğerlerinde düşük düzeyde veya hiç ifade edilmeyebilir. H19 geni, kanser hücrelerinin büyümesi, çoğalması, metastaz yapması ve direnç geliştirmesi gibi süreçlerin kontrolünde önemli bir rol oynar (78).

DEFA4 geni, insanlarda beta-defensin ailesinin üyesidir ve hücre solunumunda önemli bir rol oynayan antimikrobiyal peptidlerin sentezinden sorumludur. Bu gen, 20. kromozomun kısa kolunda (20p13) bulunur ve protein sentezleyen bir gen olarak sınıflandırılır. DEFA4 geni, insan vücudunda birçok farklı dokuda ifade edilir ve epitel hücrelerinde özellikle yüksek seviyelerde

bulunur. İşitme kaybı olan hastalarda DEFA4 proteininin ekspresyon seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (79).

ZIM2, insanlarda 19. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan bir gendir. 2 eksonu olan bu gen, 116 amino asit içeren bir protein kodlar. ZIM2, çoğunlukla pankreas, karaciğer, kalp, beyin, böbrek ve akciğer gibi organlarda ifade edilir. ZIM2 geni, hücre içi sinyal iletimi, protein ve lipid metabolizması gibi birçok farklı hücresel işlevle ilişkilendirilir. Ayrıca, endoplazmik retikulumda bulunan kalsiyum taşıma kanallarının düzenlenmesinde de rol oynar.

PEG3 paternal olarak eksprese olan ve maternal eksprese olan ZIM 1, ZIM 2 ve ZIM3 genleri ile ilişkili bir gendir. Memelilerin gelişim sürecinde genlerde open reading framelerin çoğunluğu kaybolur. PEG3 geni dışındaki diğer bölgeler imprintlenir. Imprintlenme kontrol bölgeleri (ICR) söz konusudur. Bu genler beyinde, testiste, vomeronasal, yardımcı koku organlarında artmış ekspresyon gösterirler. ZIM2 geninin imprintlenmesinde mutasyona bağlı değişiklik olması ZIM 2 aktivitesinde artışa yol açabilmektedir (80).

Bu çalışmada artmış ZIM2 aktivitesinin CDDP ototoksitesitesi ve işitme organındaki rolü araştırılması gereken bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Ulaşılabilen literatürde ZIM2 geni ile işitme ve ototoksitesite arasında ilişkiyi ortaya koyan çalışmaya rastlanmamıştır. Kalsiyum kanallarına olan etkisi iç kulağa ilaç taşınımını etkiliyor olabilir.

Yaygın bir kemoterapötik ilaç olan CDDP'nin uygulanması, sensörinöral işitme kaybını stria vaskularis hasarı, spiral ganglion dejenerasyonu ve tüylü hücre ölümü ile yapar. Reaktif oksijen radikallerinin etkisi, iç kulak hücresi ölümüne aracılık eden moleküler mekanizmalar ve CDDP'nin iç kulak hücrelerine alımı için taşıma kanallarının rolü önemli üç ana konudur. Saçsı hücrelere girdiğinde CDDP organelleri bozar, metabolizmayı etkiler, oksidatif stresi indükler ve hücre içi hasara neden olacak şekilde DNA'yı hedef alır (81). ZIM 2 gen amplifikasyonunun etkisinin bu mekanizmalardan öncelikle kalsiyum metabolizmasına bilinen etkisi nedeniyle taşıma kanallarına etki ederek bu bireylerde CDDP'nin iç kulak hücrelerine daha çok alımına neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

İç kulakta mevcut olan kan- labirent bariyeri, toksinlerin geçişini önlemektedir. Su, glikoz ve CDDP gibi küçük moleküller geçebilmektedir. Kan-labirent bariyeri *stria vaskularis* tabakasına bağlıdır. *Stria vaskularis* kohleanın

yan duvarında bulunur. Çok sayıda iyon transport aparatları eksprese eder. Intermediate ve bazal hücrelerden oluşan, ve marginal hücrelerden oluşan iki tabakası vardır. Marginal hücreler potasyum alımı ile pozitif endolenfatik potansiyel oluşturur. Endolenfin elektrolit kompozisyonunun bozulması sonucu işitme için gerekli endo-kohlear potansiyel azalır. Marjinal tabaka az gelişmiş ise CDDP iç kulağa daha fazla girebilmektedir.

İnflamasyon ve immunité temelli mekanizmalar özellikle CDDP'yi uzaklaştırmada, ortaya çıkan hasarı onarmada rol oynamaktadır. Burada birçok reseptör, sitokin, kemokin, proinflamatuvar sinyal molekölü rol oynamaktadır. Bu tezdeki hipotez kurgulamamız ve bulgularımız, CDDP ototoksitesindeki bireysel farklılıkların gen değışim ve farklılıkları sonucu, artmış ya da azalmış aktiviteler ile hasar düzeyinin değışeceği yönündedir. Bu nedenle bu farklılıkları önceden bilebilmek CDDP kullanımının planlanmasındaki değışiklikler ya da daha yakın odyolojik takiple hasarı en aza indirmeyi sağlayabilir. Bu genetik farklılıklar, iyon kanallarının daha farklı çalışarak CDDP 'nin iç kulağa daha farklı dozda girmesini ya da geri atılamamasını sağlıyor olabilir.

Bu tezin sınırlılıkları, tümör tanı grubunun homojen olmaması, CDDP toplam dozunun her hasta için aynı olmamasıdır. Çalışmamızın güçlü yönü, klinik olarak çok iyi takip edilen ve düzenli odyolojik ölçümleri olan hasta örnekleri ile çalışmış olmamızdır.

Gelecek çalışmalarımızda, hücre kültürü çalışmaları ile kohlear hücrelerde özellikle ZIM2 geninin işlevini arttırıp azaltarak, bu genin işlevini ve mekanizmasını moleköler düzeyde aydınlatmaya çalışmak planlanabilir. CDDP uygulanmış deney hayvanlarında bu genlerin RNA ve protein düzeyindeki durumu araştırılmalıdır. CDDP alan hastalarda serumda bu genlerin proteinlerinin düzeyi araştırılabilir.

CDDP, saçsı hücrelere apikal membranlarından transporterlar aracılığı ile girmektedir. Bu transporterlar ve ilişkili mekanizmalar; bakır transporter 1, organik katyon transporter 2, mekanoelektrik transdüksiyon kanalı ve transiyent reseptör potansiyelidir.

Daha önceki çalışmalarımızda aynı seride sisplatin bazlı kemoterapi alan 72 çocuk onkoloji hastasında germ hattında periferik kan mononükleer hücrelerden elde edilen DNA'da 6 SNP; ERCC1 rs 11615, GSTP1 rs1138272, GSTP1 rs1695, LRP2 rs 2075252, TPMT rs 12201199, COMT rs 9332377,

gerçek zamanlı PCR ile araştırıldı. Bu genler literatürde ototoksisite ile ilişkisi olabilecek genler olarak seçilmişti. Polimorfizm varlığı, kranial ışınlama, kümülatif sisplatin dozları, yaş, cinsiyet, diğer ototoksik ilaçların uygulanması gibi genetik olmayan klinik faktörler ile birlikte otototoksisiteyi değerlendirmek için kullanılan Brock ve Muenster skorları ile karşılaştırıldı (82). Bu çalışmada tek değişkenli analizlere göre erkek cinsiyet, aminoglikozidlerle birlikte CDDP tedavisi ve GSTP1 rs1695'in mutant genotipi CDDP ototoksisitesi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. Lojistik regresyon modelleme analizleri ayrıca erkek cinsiyetin, aminoglikozidlerle birlikte tedavinin CDDP ototoksisitesi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu gösterdi. GSTP1 rs1695'in mutant genotipi anlamlı bulunmadı ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın bulundu. Bu çalışmamızda ise bu seri içinden en yüksek ototoksisite skoru olan seçilmiş hastalarda önce karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yaparak aday gen ve loküsler belirlemeyi gerçekleştirdik. CDDP sonucu oluşan ototoksik işitme kaybı düzeyi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Ototoksik yan etkilere genetik duyarlılık olasılığı yüksektir.

Onkoloji hastalarını, kemoterapiye bağlı işitme kaybına karşı savunmasız hale getiren polimorfizmlerin tanımlanması, kişiye özel tıpta önemli bir ilerleme sağlayan biyo belirteç gelişimi olabilir. Böylece kemoterapi rejiminin içeriği ve dozları farklı planlanabilir.

Tserga ve ark. sistematik derlemelerinde CDDP ototoksisitesi ilişkili genleri yayınlamışlardır. Tekrarlanan çalışmalardan beş farklı genden sekiz farklı SNP tanımlamışlardır. Bunlar ACYP2, LRP2, TPMT, SOD2, COMT genleridir. Bu genler temel olarak antioksidanlarla, nörotransmisyonla veya işitsel fonksiyon ile ilgilidir. ACYP2 geni asilfosfataz-2'yi kodlar. Ca^{2+} iyon homeostazisini etkileyen membran pompalarının fosfoenzim ara maddelerini hidrolize eder. ATP'ye bağımlı Ca^{2+} sinyalinin saçsı hücre gelişiminde rol oynadığı gösterilmiş olsa da, bunun tam rolü hala bilinmemektedir (83).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser biyobelirteçleri keşfetme teknolojisi her geçen gün gelişmektedir. Örneğin, yapay zeka algoritmalarının kullanımı kanser biyobelirteçlerinin daha doğru bir şekilde tanımlanmasına yardımcı olabilir. Benzer şekilde, tek hücre RNA dizileme teknolojisi kanser hücrelerinin daha ayrıntılı moleküler özelliklerini belirlemek için kullanılabilir. Sonuç olarak, kanser biyobelirteçleri keşfi ve geliştirilmesi, kanser tanısı, tedavisi ve prognozu için daha fazla seçenek ve potansiyel sağlamaya devam edecektir.

Kanser biyobelirteçleri ve ototoksitesite arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, kanser tedavisinde daha güvenli, etkili ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Bulgularımız sisplatin ototoksitesitesinde ZIM2 gen amplifikasyonunun duyarlılığı arttıracak yönündedir. ZIM2 geninin kulak dokuları ve işitme ilişkisi, ilaç metabolizması ilişkisinin ayrıntılı araştırılması gelecek hedef olarak karşımıza çıkmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Chattaraj A, Syed MP, Low CA, Owonikoko TK. Cisplatin-Induced Ototoxicity: A Concise Review of the Burden, Prevention, and Interception Strategies. *JCO Oncol Pract*. 2023;
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
3. Hurkmans EGE, Klumpers MJ, Dello Russo C, De Witte W, Guchelaar HJ, Gelderblom H, ve ark. Genome-wide analyses of platinum-induced ototoxicity in childhood cancer patients: Results of GO-CAT and United Kingdom MAGIC consortia. *Front Pharmacol*. 2023;13(January):1–13.
4. Clemens E, Broer L, Langer T, Uitterlinden AG, de Vries ACH, van Grotel M, ve ark. Genetic variation of cisplatin-induced ototoxicity in non-cranial-irradiated pediatric patients using a candidate gene approach: The International PanCareLIFE Study. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(2):294–305.
5. Clemens E, van der Kooi ALF, Broer L, van Dulmen-den Broeder E, Visscher H, Kremer L, ve ark. The influence of genetic variation on late toxicities in childhood cancer survivors: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;126(December 2017):154–67.
6. Ross CJD, Katzov-Eckert H, Dubé M-P, Brooks B, Rassekh SR, Barhdadi A, ve ark. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet [Internet]*. 2009;41(12):1345–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/ng.478>
7. Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb;25(6):708–14.
8. Drögemöller BI, Monzon JG, Bhavsar AP, Borrie AE, Brooks B, Wright GEB, ve ark. Association Between SLC16A5 Genetic Variation and Cisplatin-Induced Ototoxic Effects in Adult Patients With Testicular Cancer. *JAMA Oncol [Internet]*. 2017;3(11):1558–62. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/28448657>

9. Riedemann L, Lanvers C, Deuster D, Peters U, Boos J, Jürgens H, ve ark. Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Pharmacogenomics J*. 2008 Feb;8(1):23–8.
10. Brown AL, Lupo PJ, Okcu MF, Lau CC, Rednam S, Scheurer M. SOD2 genetic variant associated with treatment-related ototoxicity in cisplatin-treated pediatric medulloblastoma. *Cancer Med*. 2015;4(11):1679–86.
11. Spracklen TF, Vorster AA, Ramma L, Dalvie S, Ramesar RS. Promoter region variation in NFE2L2 influences susceptibility to ototoxicity in patients exposed to high cumulative doses of cisplatin. *Pharmacogenomics J*. 2017 Dec;17(6):515–20.
12. Matysiak W, Gustaw-Rothenberg K. Pharmacological profile and clinical features of cisplatin. *J Pre-Clinical Clin Res* [Internet]. 2009;3(1):20–3. Available from: <https://www.jpccr.eu/Pharmacological-profile-and-clinical-features-of-cisplatin,71324,0,2.html>
13. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):573–84.
14. Pasetto LM, D’Andrea MR, Brandes AA, Rossi E, Monfardini S. The development of platinum compounds and their possible combination. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Oct;60(1):59–75.
15. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Apr;4(4):307–20.
16. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003 Oct;22(47):7265–79.
17. Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev*. 2007 Feb;33(1):9–23.
18. Jacobs SS, Fox E, Dennie C, Morgan LB, McCully CL, Balis FM. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intravenous oxaliplatin, cisplatin, and carboplatin in nonhuman primates. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005 Feb;11(4):1669–74.
19. Prayuenyong P, Baguley DM, Kros CJ, Steyger PS. Preferential Cochleotoxicity of Cisplatin. *Front Neurosci*. 2021;15(July):1–8.
20. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci*. 2017;11(October):1–12.

21. Lagutin O V., Zhu CC, Kobayashi D, Topczewski J, Shimamura K, Puellas L, ve ark. Six3 repression of Wnt signaling in the anterior neuroectoderm is essential for vertebrate forebrain development. *Genes Dev.* 2003;17(3):368–79.
22. Ohkura N, Ohkubo T, Maruyama K, Tsukada T, Yamaguchi K. The orphan nuclear receptor NOR-1 interacts with the homeobox containing protein Six3. *Dev Neurosci.* 2001;23(1):17–24.
23. Alakus H, Warnecke-Eberz U, Bollschweiler E, Mönig SP, Vallböhmer D, Brabender J, ve ark. GNAS1 T393C polymorphism is associated with histopathological response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2009;9(3):202–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.5>
24. Laflamme C, Filion C, Bridge JA, Ladanyi M, Goldring MB, Labelle Y. The Homeotic Protein Six3 Is a Coactivator of the Nuclear Receptor NOR-1 and a Corepressor of the Fusion Protein EWS/NOR-1 in Human Extraskkeletal Myxoid Chondrosarcomas1. *Cancer Res.* 2003 Jan 15;63(2):449–54.
25. Chen X, Pappo A, Dyer MA. Pediatric solid tumor genomics and developmental pliancy. *Oncogene.* 2015 Oct;34(41):5207–15.
26. Hewitt M, Weiner SL, Simone J V. The epidemiology of childhood cancer. In *Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life*. National Academies Press (US). 2003.
27. Bajin İ, Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Kanser Gündemi.* 2016;4(1–2):21–5.
28. Downing JR, Wilson RK, Zhang J, Mardis ER, Pui C-H, Ding L, ve ark. The Pediatric Cancer Genome Project. *Nat Genet.* 2012 May;44(6):619–22.
29. Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Apr;34(3):165–85.
30. Alexander F. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am.* 2000 Aug;27(3):383–92, vii.
31. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Jan;27(2):289–97.
32. Olgun HN. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu, Nöroblastom Tedavi Protokolü (TPOG-NB 2020). 2020. 1–320 p.

33. Zafar A, Wang W, Liu G, Wang X, Xian W, McKeon F, ve ark. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. *Med Res Rev.* 2021;41(2):961–1021.
34. Olgun N, Cecen E, Ince D, Kizmazoglu D, Baysal B, Onal A, ve ark. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. *Front Oncol.* 2022;12:1041443.
35. Segal D, Karajannis MA. Pediatric Brain Tumors: An Update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016 Jul;46(7):242–50.
36. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, ve ark. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017 Jun;23(12):e46–53.
37. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, ve ark. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug;23(8):1231–51.
38. Tayfun Küpesiz F, Tüysüz G, Akınel AN, Tekneci A, Sivrice AÇ, Melikoglu M, ve ark. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Malignant Extracranial Germ Cell Tumors: A 20-Year Single-Center Experience. *Guncel Pediatr.* 2021;19(2):176–84.
39. Çiftci İ, Köse D, Köksal Y, Günel E. Çocukluk çağında gonad tümörleri. 2012;22(4):98–101.
40. Ng K, Mogul DB. Pediatric Liver Tumors. *Clin Liver Dis.* 2018 Nov;22(4):753–72.
41. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Nov;59(5):776–9.
42. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Feb;26(1):19–28.
43. Lam K-O, Lee AWM, Choi C-W, Sze HCK, Zietman AL, Hopkins KI, ve ark. Global Pattern of Nasopharyngeal Cancer: Correlation of Outcome With Access to Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Apr;94(5):1106–12.
44. Tao C-J, Liu X, Tang L-L, Mao Y-P, Chen L, Li W-F, ve ark. Long-term outcome and late toxicities of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer.* 2013 Oct;32(10):525–32.

45. Ozyar E, Selek U, Laskar S, Uzel O, Anacak Y, Ben-Arush M, ve ark. Treatment results of 165 pediatric patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a Rare Cancer Network study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2006 Oct;81(1):39–46.
46. Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, Zelefsky MJ, Pfister DG, Wollner N. Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar;46(4):859–64.
47. Laskar S, Sanghavi V, Muckaden MA, Ghosh S, Bhalla V, Banavali S, ve ark. Nasopharyngeal carcinoma in children: ten years' experience at the Tata Memorial Hospital, Mumbai. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan;58(1):189–95.
48. Tsokos M, Alaggio RD, Dehner LP, Dickman PS. Ewing sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor and related tumors. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2012;15(1 Suppl):108–26.
49. Caudill JSC, Arndt CAS. Diagnosis and management of bone malignancy in adolescence. *Adolesc Med State Art Rev*. 2007 May;18(1):62–78, ix.
50. Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist*. 2004;9(4):422–41.
51. Bakhshi S, Radhakrishnan V. Prognostic markers in osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Feb;10(2):271–87.
52. Raciborska A, Biliska K, Drabko K, Michalak E, Chaber R, Pogorzała M, ve ark. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2016 Feb;18(2):189–95.
53. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, ve ark. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med*. 2009 Mar;50(3):340–7.
54. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am*. 1997 Aug;44(4):973–89.
55. Nascimento AG, Unii KK, Pritchard DJ, Cooper KL, Dahlin DC. A clinicopathologic study of 20 cases of large-cell (atypical) Ewing's sarcoma of bone. *Am J Surg Pathol*. 1980 Feb;4(1):29–36.
56. Ushigome S, Shimoda T, Nikaido T, Nakamori K, Miyazawa Y, Shishikura A, ve ark. Primitive neuroectodermal tumors of bone and soft tissue. With reference to histologic differentiation in primary or metastatic foci. *Acta Pathol Jpn*. 1992 Jul;42(7):483–93.
57. Llombart-Bosch A, Blache R, Peydro-Olaya A. Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: typical and atypical forms. *Cancer*. 1978 Apr;41(4):1362–73.

58. Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamuro T, Kotoura Y, Takada N, Kawaguchi N, ve ark. Allelotype analysis in osteosarcomas: frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q. *Cancer Res.* 1992 May;52(9):2419–23.
59. Kundu ZS. Classification, imaging, biopsy and staging of osteosarcoma. *Indian J Orthop.* 2014 May;48(3):238–46.
60. Kapoor G, Das K. Soft tissue sarcomas in children. *Indian J Pediatr.* 2012 Jul;79(7):936–42.
61. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. *J Cytol.* 2009 Jan;26(1):1–10.
62. Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors of Infancy: An Overview. *Pediatr Rev.* 2018 Feb;39(2):57–67.
63. Chang C-C, Shidham VB. Molecular genetics of pediatric soft tissue tumors: clinical application. *J Mol Diagn.* 2003 Aug;5(3):143–54.
64. Merchant MS, Mackall CL. Current approach to pediatric soft tissue sarcomas. *Oncologist.* 2009 Nov;14(11):1139–53.
65. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR, Mudie LJ, ve ark. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell.* 2011 Jan;144(1):27–40.
66. Burdach SEG, Westhoff M-A, Steinhäuser MF, Debatin K-M. Precision medicine in pediatric oncology. *Mol Cell Pediatr.* 2018 Aug;5(1):6.
67. Sweet-Cordero EA, Biegel JA. The genomic landscape of pediatric cancers: Implications for diagnosis and treatment. *Science.* 2019 Mar;363(6432):1170–5.
68. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, ve ark. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Nov;27(31):5175–81.
69. Maraka S, Janku F. BRAF alterations in primary brain tumors. *Discov Med.* 2018 Aug;26(141):51–60.
70. Hester SD, Reid L, Nowak N, Jones WD, Parker JS, Knudtson K, ve ark. Comparison of comparative genomic hybridization technologies across microarray platforms. *J Biomol Tech.* 2009 Apr;20(2):135–51.
71. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, ve ark. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science.* 1992 Oct;258(5083):818–21.

72. Tosun Yıldırım H, Diniz G, Aktaş S. Comparative genomic hybridization and the importance of oncological research. *J Tepecik Educ Res Hosp.* 2018;28(1):1–6.
73. Bryndorf T, Kirchhoff M, Rose H, Maahr J, Gerdes T, Karhu R, ve ark. Comparative genomic hybridization in clinical cytogenetics. *Am J Hum Genet.* 1995 Nov;57(5):1211–20.
74. Ukmar G, Melloni GEM, Raddrizzani L, Rossi P, Di Bella S, Pirchio MR, ve ark. PATRI, a Genomics Data Integration Tool for Biomarker Discovery. *Biomed Res Int.* 2018;2018:2012078.
75. Yu Z, Sun Y, She X, Wang Z, Chen S, Deng Z, ve ark. SIX3, a tumor suppressor, inhibits astrocytoma tumorigenesis by transcriptional repression of AURKA/B. *J Hematol Oncol.* 2017 Jun;10(1):115.
76. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. Seattle (WA); 1993.
77. Xu X, Liu Y, Luan J, Liu R, Wang Y, Liu Y, ve ark. Effect of downregulated citrate synthase on oxidative phosphorylation signaling pathway in HEI-OC1 cells. *Proteome Sci.* 2022 Sep;20(1):14.
78. Chen H, Guan Q, Guo H, Miao L, Zhuo Z. The Genetic Changes of Hepatoblastoma. *Front Oncol.* 2021;11:690641.
79. Basingab F, Alsaiary A, Almontashri S, Alrofaiidi A, Alharbi M, Azhari S, ve ark. Alterations in Immune-Related Defensin Alpha 4 (DEFA4) Gene Expression in Health and Disease. *Int J Inflam.* 2022;2022:9099136.
80. Thiaville MM, Kim H, Frey WD, Kim J. Identification of an Evolutionarily Conserved Cis-Regulatory Element Controlling the Peg3 Imprinted Domain. *PLoS One* [Internet]. 2013 Sep 10;8(9):e75417. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075417>
81. Wang X, Zhou Y, Wang D, Wang Y, Zhou Z, Ma X, ve ark. Cisplatin-induced ototoxicity: From signaling network to therapeutic targets. *Biomed Pharmacother.* 2023 Jan;157:114045.
82. Çakır DÜ, Altun Z, Olgun N. Cytotoxic and Molecular Mechanisms in Ototoxicity of Cisplatin. *Heal Sci Q.* 2018;2(2):43–60.
83. Tserga E, Nandwani T, Edvall NK, Bulla J, Patel P, Canlon B, ve ark. The genetic vulnerability to cisplatin ototoxicity: a systematic review. *Sci Rep.* 2019 Mar;9(1):3455.

8. EKLER

EK-1 Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Doç.Dr. Yüksel Olgun				
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR			
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58			
FAKS	0 232 412 22 43			
E-POSTA	goaek@deu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	7656-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sisplatin Ototoksitesinde Gen Değişimi Düzeyinde Yeni Biyobelirteç Geliştirme		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr. Yüksel Olgun KBB A.D.		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut	TTZİ ☐ M	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut	GEN ☐ M	Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut	ec Geliştirme	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut	ec Geliştirme	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/39-13	Tarih:07.12.2022
	Doç.Dr. Yüksel Olgun'un sorumlusu olduğu "Sisplatin Ototoksitesinde Gen Değişimi Düzeyinde Yeni Biyobelirteç Geliştirme" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma İlişki
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐
Dr.Öğr.Üyesi Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐

EK-2 Tez ile İlişkili Yayınlar (Dergi Gönderim Belgesi)

Child's Nervous System
https://doi.org/10.1007/s00381-023-06064-2

ORIGINAL ARTICLE



Pediatric paravertebral tumors: analysis of 96 patients

Deniz Kizmazoglu¹ · Dilek Ince¹ · Emre Cecen¹ · Ceren Kizmazoglu² · Handan Guleryuz³ · Erdener Ozer⁴ · Ayse Demiral⁵ · Nur Olgun¹

Received: 28 May 2023 / Accepted: 5 July 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Purpose The most important complication of paravertebral tumors is cord compression (CC), which is an oncologic emergency. Early and appropriate intervention is important in terms of reducing morbidity and mortality. Here, we report our clinical experience with paravertebral tumors.

Methods The files of patients who were followed up for benign/malignant paravertebral tumors between 1988 and 2022 were evaluated retrospectively.

Results There were 96 patients with paravertebral tumors. The median age at diagnosis was 5 years (1 month–17 years). The male/female ratio was 1.13. The median time to diagnosis was 4 weeks (0–28 weeks). The most common presenting complaint was pain (62.5%). The diagnosis distribution was as follows: sympathetic nervous system (SNS) tumors (n : 38), soft tissue sarcomas (STS) (n : 23), Langerhans cell histiocytosis (LCH) (n : 12), central nervous system (CNS) tumors (n : 9), germ cell tumor (n : 6), lymphomas (n : 4), and benign tumors (n : 4). Sixty-five patients (67.7%) had CC, 40% of whom received chemotherapy as first-line treatment. Decompression surgery was performed in 58.5% of the patients. For patients with CC, 26 patients had advanced disease at admission. Serious neurologic sequelae were observed in seventeen (17.7%) patients.

Conclusion Pain and neurological findings in childhood are warning signs for paravertebral tumors and CC. A detailed neurologic examination and radiodiagnostic imaging should be performed, and a definitive diagnosis should be made quickly. Anticancer treatment should be planned multidisciplinary. Decompression surgery should be discussed for patients with severe neurological deficits. Childhood cancers are chemosensitive; if possible, treatment should be initiated with chemotherapy to avoid neurological sequelae.

Keywords Cord compression · Oncologic emergency · Neuroblastoma · Neurologic deficits

1. İlk isimli yayın, SCI-E dergide 5 Haziran 2023'te kabul aldı.

Derginin SCI-E olduğunun kanıtı

Refine Your Search Results

Child's Nervous System

Search

Search Results

Found 1,917 results (Page 1)

[Share These Results](#)

Did you mean this journal?

CHILDS NERVOUS SYSTEM

Publisher: SPRINGER, ONE NEW YORK PLAZA, SUITE 4600, NEW YORK, United States, NY, 10004

ISSN / eISSN: 0256-7040 / 1433-0350

Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes: Biological Abstracts | BIOSIS Previews | Current Contents Clinical Medicine | Essential Science Indicators

2. Olgun Y., Aktas S., Altun Z., Kırkım G., **Kızmaçoğlu D.**, Erçetin AP., Demir B., İnce D., Mutafoğlu K., Demirağ B., Ellidokuz H., Olgun N., Güneri EA. “Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients” International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 90 (2016) 64e69.



Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients



Yüksel Olgun ^{a,*}, Safiye Aktaş ^b, Zekiye Altun ^b, Günay Kırkım ^c, Deniz Çakır Kızmaçoğlu ^d, Ayşe Pınar Erçetin ^b, Banu Demir ^c, Dilek İnce ^d, Kamer Mutafoğlu ^d, Bengü Demirağ ^e, Hülya Ellidokuz ^f, Nur Olgun ^d, Enis Alpin Güneri ^a

^a Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Izmir, Turkey

^b Dokuz Eylül University Institute of Oncology, Department of Basic Oncology, Izmir, Turkey

^c Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Otorhinolaryngology, Unit of Hearing Speech and Balance, Izmir, Turkey

^d Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Pediatric Oncology, Izmir, Turkey

^e Dr Behçet Uz Children's Hospital, Department of Pediatric Oncology, Izmir, Turkey

^f Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Biostatistics, Izmir, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 April 2016

Received in revised form

1 September 2016

Accepted 2 September 2016

Available online 4 September 2016

Keywords:

Cisplatin

Ototoxicity

Single nucleotide polymorphism

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to analyse the genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity.

Methods: This study was conducted on 72 children who received cisplatin based chemotherapy. Brock and Muenster classifications were used to evaluate ototoxicity seen in these children. 6 single nucleotide polymorphisms (SNP); ERCC1 rs 11615, GSTP1 rs1138272, GSTP1 rs1695, LRP2 rs 2075252, TPMT rs 12201199, COMT rs 9332377, were evaluated as genetic factors by real time PCR. Non genetic factors such as cranial irradiation, cumulative doses of cisplatin, age, gender, administration of other ototoxic drugs were analysed as well. By using Chi-square test, risk factors were matched with the ototoxicity classifications. Significant risk factors were reevaluated using logistic regression modelling.

Results: According to univariate analyses, male gender, co-treatment with aminoglycosides and mutant genotype of GSTP1 rs1695 were significantly related with cisplatin ototoxicity. Logistic regression modelling analyses also showed that male gender, co-treatment with aminoglycosides were found to be significantly related with cisplatin ototoxicity. Mutant genotype of GSTP1 rs1695 was not found to be significant, but close to the level of statistical significance.

Conclusion: Male gender, co-treatment with aminoglycosides are significant risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients. Mutant genotype of GSTP1 rs1695 seems to be a genetic risk factor in univariate analyses, although not confirmed by multivariate analyses. Therefore, GSTP1 rs1695 SNP needs to be studied in larger series.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Dergi İndeksi: SCI-E

Refine Your Search Results

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology

Search

Search Results

Found 3,203 results (Page 1)

Share These Results

Exact Match Found

INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY

Publisher: ELSEVIER IRELAND LTD , ELSEVIER HOUSE, BROOKVALE PLAZA, EAST PARK SHANNON, CO, CLARE, IRELAND, 00000

ISSN / eISSN: 0165-5876 / 1872-8464

Web of Science Core Collection: Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes: Current Contents Clinical Medicine | Essential Science Indicators

3. Olgun Y., Kızmazoğlu D., İnce D., Ellidokuz H., Güneri EA., Olgun N., Kırkım G. “Evaluation of Risk Factors Causing Ototoxicity in Childhood Cancers Located in the Head and Neck Region Treated With Platinum-based Chemotherapy” *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43:e930–e934

 ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of Risk Factors Causing Ototoxicity in Childhood Cancers Located in the Head and Neck Region Treated With Platinum-based Chemotherapy

Yüksel Olgun, MSc, PhD,* Deniz Çakır Kızmazoğlu, MD,† Dilek İnce, PhD,†
Hülya Ellidokuz, PhD,‡ Enis A. Güneri, MSc, PhD,* Nur Olgun, PhD,†
and Günay Kırkım, PhD§

Summary: The aim of this study is to evaluate risk factors contributing to the development of ototoxicity in children who received platinum-based chemotherapy for malignancies located in the head and neck region. Eighty-four children who received platinum-based chemotherapy were included. Audiologic evaluations were performed before and after each chemotherapy session through pure tone audiometry, distortion product otoacoustic emissions, and auditory brainstem response tests. Ototoxicity was evaluated using Brock, Muenster, and Chang classifications. Factors such as cranial irradiation, cumulative doses of cisplatin, age, sex, cotreatment with aminoglycosides, schedule of platinum, and type of chemotherapeutic agent were analyzed. Using χ^2 tests, all risk factors were matched with the 3 ototoxicity classifications, and multivariate analyses were conducted using statistically significant risk factors. In univariate analyses, being between 5 and 12 years of age, cranial irradiation and being treated with both cisplatin and carboplatin were found to be related to ototoxicity in all 3 classifications. Logistic regression modeling analyses with these 3 risk factors showed that being between 5 and 12 years of age and being treated with both cisplatin and carboplatin significantly increased the risk of ototoxicity.

Key Words: ototoxicity, cisplatin, chemotherapy

(*J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43:e930–e934)

Dergi İndeksi: SCI-E

Refine Your Search Results

Search

Search Results

Found 709 results (Page 1)

Share These Results

Exact Match Found

JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY ONCOLOGY

Publisher:

LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS , TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA, USA, PA, 19103

ISSN / eISSN:

1077-4114 / 1536-3678

Web of Science Core Collection:

Science Citation Index Expanded

Additional Web of Science Indexes:

Current Contents Clinical Medicine | Essential Science Indicators



EK-3 Tez ile İlişkili Bildiriler



[S-07]

SISPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE GEN DEĞİŞİMİ DÜZEYİNDE YENİ BİYOBELİRTEÇ GELİŞTİRME (TPOG ADINA)

DENİZ KIZMAZOĞLU¹, AYLİN EROL², TEKİNCAN ÇAĞRI AKTAŞ², YÜKSEL OLGUN³,
AYŞE BANU DEMİR⁴, ZEKİYE ALTUN², SAFİYE AKTAŞ², NUR OLGUN¹

¹ DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ, ÇOCUK ONKOLOJİ BİLİM DALI
² DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, ONKOLOJİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
³ DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
⁴ İZMİR EKONOMİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Giriş: Sisplatin, birçok çocukluk çağı kanserinin tedavisinde kullanılan bir kemoterapötik ajandır. DNA platinizasyonu üzerinden etkili olan bu alkilleyici ajanın en önemli yan etkileri nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisitedir. Sisplatin ototoksitesini yaygın olarak sensorinöral, bilateral, geri dönüşümsüz ve ilerleyici işitme kaybına neden olmaktadır. Sisplatin kaynaklı işitme kaybı özellikle çok küçük çocuklarda, dil ediniminde bozulmaya, öğrenme ve psikolojik gelişimde zorluklara ve hayatlarının geri kalanında onları etkileyecek olan sosyal işlevsellikte azalmaya yol açtığı için özellikle önemlidir. Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı kanserlerinde sisplatin ototoksitesini önceden öngörmemizi sağlayabilecek olan biyobelirteçlerin araştırılmasıdır.

Gereç-Yöntem: Daha önce yapmış olduğumuz çalışmada; komperatif genomik hibriditasyon analizi ile ileri derecede işitme kaybı olan 5 hastada ADAM6, SIX3, GNAS, NDUFB1, H19, DEFA4, ZIM2 genlerinin mutante olduğunu tespit etmiştik. Bu veriler doğrultusunda mutasyona uğramış olan 7 genin daha geniş bir hasta popülasyonundaki proliferasyonlarını tespit etmeyi hedefledik. Rutin kontroller için gelen sisplatin tedavisi almış ve işitme kaybı bulunan 82 hastanın periferik kanlarından ayrılan mononükleer hücrelerden DNA'ları izole edilmiş ve ardından 7 gen için RT-PCR analizi yapılmıştır. Hastaların tanılar, kümülatif sisplatin dozları ile birlikte, Brock ve Muenster skorlamaları ve ototoksiste şiddetleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 82 hastanın; 44'ü erkek 38'i kız idi. Hastaların tanı dağılımı: Nöroblastom %42,7, SSS tümörü %14,6, germ hücreli tm %11, hepatoblastom %11, nazofarinks karsinomu %6,1, osteosarkom %4,9, diğer tümörler %9,7 idi. Ortanca kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m² (75-800) idi. Muenster'e göre, hastaların 76,8'i hafif, %23,2'sin de ise ileri derecede işitme kaybı vardı. Hastaların ototoksiste varlığı ile ZIM2 geni amplifikasyonu arasında korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı 0,461, p=0,003). Özellikle ileri derece işitme kaybı olan hastalar ile ZIM2 geni amplifikasyonu tespit edilen grup korele idi (korelasyon katsayısı 0,38, p=0,017).

Sonuç: Ototoksitenin ön görülebilmesi amacıyla yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. ZIM2 geni yaptığımız çalışma ile daha detaylı çalışması gereken, aday bir biyobelirteç olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, Ototoksiste, Biyobelirteç

EK-4 Özgeçmiş



DENİZ KIZMAZOĞLU

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

51

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

04 Eylül 2015 - Şu Anda (8 yıl 3 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ (DR)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.57 / 4.0

15 Eylül 1999 - 30 Haziran 2005 (5 yıl 10 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.
Diploma Numarası: 3636
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 82.02 / 100.0

Deneyim / İşyeri Bilgileri

18 Ekim 2021 - Şu Anda (2 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
DR. ÖĞR. ÜYESİ, DR. ÖĞR. ÜYESİ, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ
ENSTİTÜSÜ KLİNİK ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri

Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Dahili Tıp Bilimleri -- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları --
Pediyatrik Onkoloji

Ar-Ge Yetkinlik

Kitaplar

D. KIZMAZOĞLU & D. ALAYGUT, Çocukluk Yaş Grubunda Benign Renal Kitlesel
Lezyonlar, GÜNCEL ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI II(53 - 65), ISBN: 978-625-
7496-48-3: Akademisyen Dizgi Ünitesi, Kitapta Bölüm.

D. KIZMAZOĞLU, İndüksiyon Kemoterapisi Sırasında Nötropenik Enterokolit ve
Çekum Perforasyonu Gelişen Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Bir Olgu, Olgularla
Akut Lösemiler, ISBN: 978-605-06264-9-0: Galenos Yayın Evi, Kitapta Bölüm.

Makaleler

D. KIZMAZOĞLU, Hodgkin Lenfoma ve Otoimmün Hemolitik Anemi, S. KARAMAN, D. A. TUNCEL, C. ACIPAYAM, M. ALBAYRAK & A. KOCA YOZGAT [Editörler], Olgularla Hemolitik Anemiler, (13 - 14), ISBN: 978-605-73585-9-2, TÜRKİYE: Galenos yayınevi, 01 Mayıs 2023, Kitapta Bölüm.

H. N. OLGUN & D. KIZMAZOĞLU, Çocukluk ve Adölesan Çağın Lösemi ve Lenfomalarında İmmünoterapide Güncel Yaklaşım ve Sonuçları, N. ÇETİNGÜL [Editörler], TÜRKİYE KLİNİKLERİ ÖZEL SAYI(30 - 36), ISBN: 2146-9040, TÜRKİYE: TÜRKİYE KLİNİKLERİ, 26 Nisan 2020, Kitapta Bölüm.

B. BARAN, G. SANLAV, D. KIZMAZOĞLU, S. K. OZSENGEZER, S. AKTAS, Z. ALTUN & N. OLGUN, Comparing Tribbles Homolog 3 (TRIB3) Protein Expression Levels with Clinicopathological Characteristics and Survival Among Neuroblastoma Patients, CLINICAL MEDICINE INSIGHTS-ONCOLOGY, 2023, 1179-5549, 17, 8.

D. KIZMAZOĞLU, D. İNCE, E. CECEN, C. KIZMAZOĞLU, H. GULERYUZ, E. OZER, A. DEMİRAL & N. OLGUN, Pediatric paravertebral tumors: analysis of 96 patients, CHILDS NERVOUS SYSTEM, 2023, 0256-7040.

G. SANLAV, B. BARAN, S. ÖZSENGEZER, D. KIZMAZOĞLU, Z. S. ALTUN, S. AKTAŞ & H. N. OLGUN, S-100 and MATH-1 Protein Expressions Can Be Useful for the Prediction of Clinical Outcome in Neuroblastoma Patients. , J Pediatr Hematol Oncol., 2023, 1077-4114, 1, 10, 1-9.

T. AKTAS, D. KIZMAZOĞLU, S. AKTAS, A. EROL, E. SERİNAN, D. GOKBAYRAK, S. M. OZDEMİR, Z. ALTUN, E. OZER, E. CECEN, D. İNCE & N. OLGUN, Unraveling the Mystery: Next Generation Sequencing Sheds Light on Neuroblastoma Pathogenesis and Targeted Therapies, FRONTIERS IN BIOSCIENCE-LANDMARK, 2023, 2768-6701, 28, 8, 10.

D. KIZMAZOĞLU & D. İNCE, Alternative Medicine Methods in Children with Cancer: Evaluation of Parents' Views and Knowledge, İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi, 2022, 1305-7073, 32, 3, 448-453.

N. OLGUN, E. CECEN, D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, B. BAYSAL, A. ONAL, O. OZDOĞAN, H. GULERYUZ, R. CETINGOZ, A. DEMİRAL, M. OLGUNER, A. CELİK, S. KAMER, E. OZER, Z. ALTUN & S. AKTAS, Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience, FRONTIERS IN ONCOLOGY, 2022, 2234-943X, 12.

S. BULUT, G. CATLI, B. E. FİLİBELİ, H. MANYAS, İ. AYRANCI, R. MERAL, D. KIZMAZOĞLU & B. N. DUNDAR, Virilizing Adrenocortical Carcinoma Oncocytic Variant in a Child with Heterosexual Precocious Puberty and a Literature Review, JOURNAL OF PEDIATRIC RESEARCH, 2022, 2147-9445, 9, 3, 307-313.

P. GENÇPINAR & D. KIZMAZOĞLU, Çocukluk Çağında Pilomatrikomanın Eşlik Ettiği Nörofibromatozis Tip 2 Olgusu, İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi, 2022, 1305-7073, 32, 1.

Y. OLGUN, D. KIZMAZOĞLU, D. İNCE, H. ELLİDOKUZ, E. A. GÜNERİ, H. N. OLGUN & G. KIRKIM, Evaluation of Risk Factors Causing Ototoxicity in Childhood Cancers Located in the Head and Neck Region Treated With Platinum-based Chemotherapy, Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2021, 1077-4114, 3, 7, 930-934.

E. ATASEVEN, D. KIZMAZOĞLU & H. ONİZ, Successful treatment of congenital systemic juvenile xanthogranulomatosis with pulmonary involvement, PEDIATRIC DERMATOLOGY, 2021, 0736-8046, 38, 4, 892-894.

D. KIZMAZOĞLU, E. ATASEVEN, Ş. YILMAZ, D. ELİTEZ, A. KÖKER, T. K. ERDAĞ & H. ÖREN, Acute Aspergillus Laryngotracheobronchitis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia, Türkiye'de lösemi lenfoma miyelom araştırmaları, 2019,

2547-9938, 3, 1, 14-17.

D. KIZMAZOĞLU, E. ATASEVEN, Ş. YILMAZ, D. ELİTEZ, A. KÖKER, T. ERDAĞ & H. ÖREN, Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta Akut Aspergillus Laringotrakeobronşiti, Lösemi Lenfoma Miyelom Araştırmaları (LLM), 2019, 2547-9938, 3, 1, 14-17.

F. D. YENİGURBUZ, D. KIZMAZOĞLU, H. ATES, M. ERDEM, O. TUFEKÇİ, S. YILMAZ & H. ÖREN, Analysis of apoptotic, platelet-derived, endothelial-derived, and tissue factor-positive microparticles of children with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy, BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS, 2019, 0957-5235, 30, 4, 149-155.

D. KIZMAZOĞLU, S. SARI, M. E. SEZGİN, A. KANTARCIÖĞLU, O. TUFEKÇİ, F. D. YENİGURBUZ, B. BAYTAN, S. YILMAZ, A. M. GÜNEŞ & H. ÖREN, Assessment of Health-Related Quality of Life in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Perceptions of Children, Siblings, and Parents, TURKISH JOURNAL OF HEMATOLOGY, 2019, 1300-7777, 36, 2, 112-116.

M. ERDEM, O. TUFEKÇİ, S. KIZILDAG, S. YILMAZ, D. KIZMAZOĞLU, B. E. FİLİBELİ & H. ÖREN, Investigation of the Relationship Between Fok1 and Col1A1 Gene Polymorphisms and Development of Treatment-Related Bone Complications in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, TURKISH JOURNAL OF HEMATOLOGY, 2019, 1300-7777, 36, 1, 12-18.

D. KIZMAZOĞLU, D. ORBATU, D. ALAYGUT & O. BALTALI, Vaccine Efficacy of Hepatitis A nad B in Pediatric Oncology Patients. , J of the Azerbaijan Medical Association, 2019, 2413-9122, 3, 2, 21-24.

D. KIZMAZOĞLU, Y. OLGUN & D. İNCE, Çocukluk çağında tedavi ilişkili ototoksisiteye yaklaşım, Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi , 2019, 1305-7073, 29, 3, 211-217.

S. Y. BENGÖA, E. ATASEVEN, D. KIZMAZOĞLU, F. D. YENİGURBUZ, M. ERDEM & H. ÖREN, FLAG Regimen with or without Idarubicin in Children with Relapsed/Refractory Acute Leukemia: Experience from a Turkish Pediatric Hematology Center, TURKISH JOURNAL OF HEMATOLOGY, 2017, 1300-7777, 34, 1, 46-51.

Y. OLGUN, S. AKTAŞ, Z. ALTUN, G. KIRKIM, D. C. KIZMAZOĞLU, A. P. ERCETİN, B. DEMİR, D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, B. DEMİRAG, H. ELLİDOKUZ, N. OLGUN & E. A. GÜNERİ, Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY, 2016, 0165-5876, 90, 64-69.

Y. OLGUN, G. KIRKIM, Z. ALTUN, S. AKTAŞ, E. KOLATAN, M. KIRAY, A. BAGRIYANIK, A. OLGUN, D. C. KIZMAZOĞLU, C. OZGÜL, H. ELLİDOKUZ, P. ERCETİN, B. SERBETÇİOĞLU, Ö. YILMAZ & E. A. GÜNERİ, Protective Effect of Korean Red Ginseng on Cisplatin Ototoxicity: Is It Effective Enough?, JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOLOGY, 2016, 1308-7649, 12, 2, 177-183.

Y. OLGUN, G. KIRKIM, E. KOLATAN, M. KIRAY, A. BAGRIYANIK, A. OLGUN, D. C. KIZMAZOĞLU, H. ELLİDOKUZ, B. SERBETÇİOĞLU, Z. ALTUN, S. AKTAŞ, Ö. YILMAZ & E. A. GÜNERİ, Friend or Foe? Effect of Oral Resveratrol on Cisplatin Ototoxicity, LARYNGOSCOPE, 2014, 0023-852X, 124, 3, 760-766.

O. ULUSOY, O. ATEŞ, C. KURAL, D. KIZMAZOĞLU, S. AKTAŞ, F. G. HAKGÜDER, M. OLGUNER & M. F. AKGÜR, An unusual ovarian germ cell tumor and histopathological findings., Özet Bildiri, 24th EUPSA Congress, , 07 Haziran 2023, 10 Haziran 2023.

Bildiriler

D. KIZMAZOĞLU, D. İNCE, S. AKTAŞ, Z. S. ALTUN, H. E. KOLATAN, O. YILMAZ, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, The investigation of protective role of Acetyl L-Carnitine on cisplatin myelosuppression in experimental animal models, Sözlü Sunum, 2nd International Medical Congress of İzmir Democracy University, Healthy Aging and Aging-Associated Diseases, IMCUDU 2020, 17 Aralık 2020, 19 Aralık 2020, 175 - 177.

D. İNCE, N. YARIŞ, A. VARAN, F. AKICI, B. DEMİRAĞ, R. E. ÇEÇEN, B. B. SEVİNİR, R. KEBUDİ, D. TUĞCU, E. GÜLER, S. AKSOYLAR, D. KIZMAZOĞLU, Y. KÖKSAL, A. ERBAY, A. DAĞDEMİR, H. ÖNİZ, F. ÇORAPÇIOĞLU, M. KANTAR, S. EMİR, Ş. YEŞİL, E. ÜNAL, A. OĞUZ, Z. YILDIRIM, S. VURAL, A. G. TOKUÇ, A. YÖRÜK, E. Ç. ÇITAK, İ. ERGÜRHAN İLHAN, E. ÜNAL & H. N. OLGUN, Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2009 Protocol Low Risk Group Treatment Results, Poster Sunumu, PEDIATRIC BLOOD CANCER, 14 Ekim 2020, 17 Ekim 2020, 67, null, 308 - 309.

D. İNCE, N. YARIŞ, A. VARAN, F. AKICI, B. DEMİRAĞ, R. E. ÇEÇEN, R. KEBUDİ, B. B. SEVİNİR, D. TUĞCU, E. GÜLER, S. AKSOYLAR, D. KIZMAZOĞLU & Y. KÖKSAL, Turkish Pediatric Oncology Group Neuroblastoma 2009 Protocol Low Risk Group Treatment Results 52th Congress of the International Society of Paediatric, Sözlü Sunum, PEDIATRIC BLOOD CANCER, 14 Ekim 2020, 17 Ekim 2020, 67, null, 308 - 309.

E. ATASEVEN, Ş. Ş. Ö. GÖKTEPE, D. KIZMAZOĞLU, B. DEMİRAĞ, E. BOLAT, E. S. KAMER, C. ERASLAN, Y. ERTAN, Ö. KITIŞ, T. TURHAN, Y. ANACAK, T. AKALIN, H. ÖNİZ, N. ÇETİNGÖZ & M. KANTAR, Anaplastic Ependymoma: Experience of three centers in western part of Turkey, Poster Sunumu, 51st congress of the international society of pediatric oncology (SIOP), 23 Ekim 2019, 26 Ekim 2019, 1545-5017, 66, S4, 170 - 170.

D. İNCE, Ş. AKYOL, D. KIZMAZOĞLU, B. BAYŞAL, M. OLGUNER, A. N. DEMİRAL, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, E. R. ÇETİNGÖZ, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, Single Center Experience of Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Tumors, Poster Sunumu, 51st Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 23 Ekim 2019, 26 Ekim 2019.

D. İNCE, N. YARIŞ, A. VARAN, D. KIZMAZOĞLU, A. G. TOKUÇ, A. DAĞDEMİR, B. B. SEVİNİR, E. GÜLER, A. OĞUZ, V. ÇANAN, D. TUĞCU, F. AKICI, S. AKSOYLAR, F. ÇORAPÇIOĞLU, S. EMİR, A. ERBAY, Y. KÖKSAL, Z. KESKİN YILDIRIM, R. E. ÇEÇEN & H. N. OLGUN, TREATMENT OF NEUROBLASTOMA IN INFANTS YOUNGER THAN 18 MONTHS WITH THE TPOG NEUROBLASTOMA TREATMENT PROTOCOL ON BEHALF OF THE TURKISH PEDIATRIC ONCOLOGY GROUP, Sözlü Sunum, SIOP 2019-51st Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 23 Ekim 2019, 26 Ekim 2019.

D. KIZMAZOĞLU, D. ORBATU, D. EĞLENOĞLU ALAYGUT & O. BALTALI, Pediatrik Onkoloji Hastalarının Hepatit A ve Hepatit B Aşı Yanıtları Açısından Değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, Uluslararası Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Kongresi, 26 Eylül 2019, 29 Eylül 2019.

K. ŞEN, D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, M. SALMAN, C. UYMA, A. ABACI, A. N. DEMİRAL, E. R. ÇETİNGÖZ, H. GÜLERYÜZ, E. ÖZER & H. N. OLGUN, Baş Boyun Radyoterapisi Uygulanmış Kanserli Çocuk Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, 23. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 17 Nisan 2019, 21 Nisan 2019, 23, 220 - 220.

E. ATASEVEN, Z. Ö. SİVİŞ, D. KIZMAZOĞLU, M. TÜRKER, T. DEMİRCAN & H. ÖNİZ, KARDİYAK TUTULUM İLE TANI ALAN BİR HODGKIN DIŞI LENFOMA OLGUSU, Poster Sunumu, 23. Ulusal Kanser Kongresi, 17 Nisan 2019, 21 Nisan 2019.

Y. BAŞBINAR, A. LEBLEBİCİ, D. KIZMAZOĞLU, B. UNCU, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, E. Ç. ÇITAK, E. AK, D. İNCE, B. B. SEVİNİR, G. B. KÜPELİ, M. BÜYÜKAVCI, H. ÖNİZ, R. E. ÇEÇEN, H. ELLİDOKUZ & H. N. OLGUN, TPOG farmakogenetik (TURKPEDPGX)

koortu ilaç ilifkili toksisiter., Sözlü Sunum, 23.Ulusal Kanser Kongresi, 17 Nisan 2019, 21 Nisan 2019, 366 - 366.

D. KIZMAZOĞLU, D. İNCE, N. YARIŞ, A. VARAN, E. ÜNAL, H. ÖNİZ, S. AKSOYLAR, B. B. SEVINİR, A. OĞUZ, A. ERBAY, F. AKICI, E. GÜLER, F. ÇORAPÇIOĞLU, A. DAĞDEMİR, S. EMİR, A. G. TOKUÇ, E. ÜNAL, S. VURAL, F. B. ÇAKIR, R. E. ÇEÇEN, S. KÜPELİ, D. ÖZYÖRÜK, G. ŞAHİN, Z. KESKİN YILDIRIM, O. B. ZÜLFİKAR & H. N. OLGUN, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Adına Ganglionörom Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, 23. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 17 Nisan 2019, 21 Nisan 2019.

G. BAYRAM, D. KIZMAZOĞLU, P. GENÇPINAR, N. OLGAÇ DÜNDAR, A. ERSEN & Ö. ÖZTEKİN, Kazanılan motor becerilerde kayıp, Ön tanınız?, Poster Sunumu, Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi, 13 Aralık 2018, 15 Aralık 2018, 2458-9799, 3, 3, 243 - 243.

M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, M. A. ATLAN, E. YILDIRIM, H. O. ÇETİNAYAK, D. İNCE, A. N. DEMİRAL & H. N. OLGUN, Isolated central nervous system Non-Hodgkin lymphoma, Poster Sunumu, 6th International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma, 26 Eylül 2018, 29 Eylül 2018, SI, 108 - 108.

Y. OLGUN, D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, G. KIRKIM, A. N. DEMİRAL, K. MUTAFOĞLU, E. R. ÇETİNGÖZ, E. A. GÜNERİ & H. N. OLGUN, Evaluation of ototoxicity in children with head and neck cancer who received cisplatin and /or carboplatin therapy, Sözlü Sunum, 15TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON COCHLEAR IMPLANTS AND OTHER IMPLANTABLE AUDITORY TECHNOLOGY, 27 Haziran 2018, 30 Haziran 2018.

Ş. YILMAZ, Ö. TÜFEKÇİ, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU & H. ÖREN, Acquired Pure Red Cell Aplasia in an adolescent: Could it be anything else, Poster Sunumu, 22nd Congress of the European Hematology Association, 22 Haziran 2017, 25 Haziran 2018.

B. BAYSAL, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, M. SALMAN, D. İNCE, E. ÖZER, T. KÖROĞLU, H. GÜLERYÜZ & H. N. OLGUN, Agresif Seyreden Kongenital Infantil Fibrosarkom Olgusu, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

Y. OLGUN, D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, G. KIRKIM, A. N. DEMİRAL, K. MUTAFOĞLU, E. R. ÇETİNGÖZ, E. A. GÜNERİ & H. N. OLGUN, Baş Boyun Yerleşimli Kanser Tanısıyla Sisplatin ve /veya Karboplatin Alan Çocuklarda Ototoksisitenin Değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, R. E. ÇEÇEN, M. ERDEM, Z. S. ALTUN, S. AKTAŞ, M. OLGUNER, A. ÇELİK, H. GÜLERYÜZ, A. N. DEMİRAL, E. ÖZER, Ö. ÖZDOĞAN, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, Dokuz Eylül Üniversitesi Lokalize Nöroblastom Deneyimi, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. İNCE, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, R. E. ÇEÇEN, S. AKTAŞ, Z. S. ALTUN, A. N. DEMİRAL, E. R. ÇETİNGÖZ, H. GÜLERYÜZ, M. OLGUNER, A. ÇELİK, E. ÖZER, Ö. ÖZDOĞAN, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, Dokuz Eylül Üniversitesi Orta Risk Grubu Nöroblastom Tedavi Deneyimi, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, R. E. ÇEÇEN, B. BAYSAL, E. R. ÇETİNGÖZ, A. N. DEMİRAL, H. GÜLERYÜZ, M. OLGUNER, H. HAVİTÇIOĞLU, E. ÖZER, Ö. ÖZDOĞAN, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Grubu: Ewing Sarkom Tümör Ailesi Deneyimi, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

B. BAYSAL, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, F. C. SARIOĞLU, D. İNCE, M. H. TATARI, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, Ş. E. ÜNSAL & H. N. OLGUN, Juvenil idiyopatik artrit tanısı ile izlenen pigmentte villonoduler sinovit vakası, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. KIZMAZOĞLU, B. BAYSAL, M. ERDEM, Y. E. ÇEKDEMİR, D. İNCE, H. GÜLERYÜZ, E. ÖZER & H. N. OLGUN, Olgu Sunumu: Dermatofibrosarkoma Protuberans, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. KIZMAZOĞLU, B. BAYSAL, M. ERDEM, Y. E. ÇEKDEMİR, D. İNCE, H. HAVİTÇIOĞLU, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ & H. N. OLGUN, Olgu sunumu: Pilomatrikoma, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, S. AKTAŞ, R. E. ÇEÇEN, Z. S. ALTUN, A. N. DEMİRAL, E. ÖZER, M. OLGUNER, O. ALTUNGÖZ, E. R. ÇETİNGÖZ, H. GÜLERYÜZ, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, Onsekiz aylıktan küçük süt çocukluğu dönemi nöroblastomda dokuz eylül üniversitesi deneyimi, Sözlü Sunum, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. İNCE, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, R. E. ÇEÇEN, E. ÖZER & H. N. OLGUN, Orta Risk Grubu Nöroblastomda Rezidü Tümör Histopatolojisinin Tedaviyi Yönlendirci Etkisi Olabilir mi?, Sözlü Sunum, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. İNCE, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, R. E. ÇEÇEN, A. N. DEMİRAL, E. R. ÇETİNGÖZ, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, Ö. ÖZDOĞAN, T. K. ERDAĞ, K. MUTAFOĞLU, F. SARIOĞLU & H. N. OLGUN, Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Tek Merkez Deneyimi, Poster Sunumu, XX. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, 02 Mayıs 2018, 06 Mayıs 2018.

D. İNCE, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, E. ÖZER, S. AKTAŞ, H. GÜLERYÜZ, M. OLGUNER, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, Treatment of Relapse Neuroblastoma: Dokuz Eylül University Experience, Poster Sunumu, 49th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 12 Ekim 2017, 15 Ekim 2017, 64, 26772 - null.

D. KIZMAZOĞLU, D. İNCE, N. AĞRALI ERÖZ, E. ERKOÇ, M. ERDEM, T. K. ERDAĞ, K. MUTAFOĞLU & H. N. OLGUN, Head and neck hemangiomas of childhood: asingle center experience, Poster Sunumu, İFOS 2017, 24 Haziran 2017, 28 Haziran 2017.

Ş. YILMAZ, Ö. TÜFEKÇİ, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU & H. ÖREN, Acquired pure red cell aplasia in an adolescent: Could it be anything else?, Poster Sunumu, 22nd Congress of the European Hematology Association, 22 Haziran 2017, 25 Haziran 2017, 1592-8721, 3, 102.

M. ERDEM, Ö. TÜFEKÇİ, S. KIZILDAĞ, Ş. YILMAZ, D. KIZMAZOĞLU, B. E. FİLİBELİ & H. ÖREN, The investigation of relationship between COL1A1 and FOK1 gene polymorphisms and development oftreatment related skeletal complications in children with acute lymphoblastic leukemia, Poster Sunumu, 22nd Congress of the European Hematology Association, 22 Haziran 2017, 25 Haziran 2017, 3, 102.

M. ERDEM, Ö. TÜFEKÇİ, S. KIZILDAĞ, Ş. YILMAZ, D. KIZMAZOĞLU, B. F. EROĞLU & H. ÖREN, The investigation of relationship between Col1A1 and Fok1 gene polymorphisms and development of treatment-related skeletal complications in children with acute lymphoblastic leukemia, Poster Sunumu, 22th Congress of the European Hematology Association, 22 Haziran 2017, 25 Haziran 2017.

E. ATAŞEVEN, D. KIZMAZOĞLU, Ö. TÜFEKÇİ, F. D. YENİGÜRBÜZ, Ş. YILMAZ & H. ÖREN, DOES TIMING OF CENTRAL VENOUS LINE REPLACEMENT MATTER DURING INDUCTION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, Poster Sunumu, 21st Congress of the European Hematology Association, 09

Ş. YILMAZ, Ö. TÜFEKÇİ, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU & H. ÖREN, Adölesan bir hastada saf eritroid dizi aplazisi: Başka birşey olabilir mi?, Poster Sunumu, 11. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, 04 Mayıs 2017, 07 Mayıs 2017.

M. ERDEM, Ö. TÜFEKÇİ, D. KIZMAZOĞLU, G. ARSLAN, A. KÖKER, Ş. YILMAZ & H. ÖREN, Akut lenfoblastik lösemili bir hastada akut nekrozitan pankreatit seyri, Poster Sunumu, 11. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, 04 Mayıs 2017, 07 Mayıs 2017.

M. ERDEM, Ö. TÜFEKÇİ, Ş. YILMAZ, D. KIZMAZOĞLU & H. ÖREN, Kemik/eklem ağrısı yakınmaları ile başvuran akut lenfoblastik lösemili çocuklarda klinik ve laboratuvar özellikler, Poster Sunumu, 11. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresi, 04 Mayıs 2017, 07 Mayıs 2017.

D. İNCE, M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, A. N. DEMİRAL, E. R. ÇETİNGÖZ, H. GÜLERİYÜZ, A. YAMAN, E. ÖZER, K. MUTAFOĞLU & H. N. ÖLGÜN, Çocukluk Çağı Optik Gliom Tedavi Deneyimimiz, Poster Sunumu, 22. Ulusal Kanser Kongresi, 19 Nisan 2017, 23 Nisan 2017.

M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, M. A. ATLAN, E. YILDIRIM, H. O. ÇETİNAYAK, D. İNCE, A. N. DEMİRAL & H. N. ÖLGÜN, İZOLE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI, Poster Sunumu, 22. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 19 Nisan 2017, 23 Nisan 2017.

M. ERDEM, D. KIZMAZOĞLU, Ö. TÜFEKÇİ, Z. GÜLEÇ KÖKSAL, Ş. YILMAZ & H. ÖREN, Edinsel saf eritroid dizi aplazili adölesan bir olgu, Poster Sunumu, 2. Selim Hematoloji Güncelleme Sempozyumu, 24 Şubat 2017, 26 Şubat 2017.

C. ARMAĞAN, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, Ö. TÜFEKÇİ, Ş. YILMAZ & H. ÖREN, Allojeneik Kök Hücre Nakli Sonrası BK Virüs ilişkili Siatit Tedavisinde Levofloksasin Kullanımı, Poster Sunumu, 2. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi Pratikte Güncellemeler Sempozyumu, 02 Aralık 2016, 04 Aralık 2016.

C. ARMAĞAN, D. KIZMAZOĞLU, M. ERDEM, Ö. TÜFEKÇİ, Ş. YILMAZ & H. ÖREN, Allojeneik kök hücre nakli sonrası 2 olguda BK virüs ilişkili hemorajik sistit tedavisinde levofloksasin kullanımı, Poster Sunumu, 2. Türk Pediatri Kurumu Genç Pediatristler Kongresi Pratikte Güncellemeler Sempozyumu, 02 Aralık 2016, 04 Aralık 2016.

D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, D. KIZMAZOĞLU, C. KIZMAZOĞLU, H. O. ÇETİNAYAK, M. ERDEM, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, E. ATASEVEN, H. GÜLERİYÜZ, E. ÖZER, O. KALEMCI, A. N. DEMİRAL & H. N. ÖLGÜN, A Single Center Experience of a Treatment for Medulloblastoma, Poster Sunumu, 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016, 63, 5 - 321.

D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, E. ATASEVEN, D. KIZMAZOĞLU, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, M. ERDEM, N. DAĞDELEN, M. OLGUNER, E. ÖZER, H. GÜLERİYÜZ, A. N. DEMİRAL & H. N. ÖLGÜN, A Single Center Experience of a Treatment for Medulloblastoma, Poster Sunumu, 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016, 63, 134 - 134.

D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, D. KIZMAZOĞLU, C. KIZMAZOĞLU, H. O. ÇETİNAYAK, M. ERDEM, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, E. ATASEVEN, H. GÜLERİYÜZ, E. ÖZER, O. KALEMCI, A. N. DEMİRAL & H. N. ÖLGÜN, A single center experience of a treatment for Medulloblastoma, Poster Sunumu, 48TH CONGRESS OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY, 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016, 63, 134 - 134.

Y. BAŞBINAR, R. E. ÇEÇEN, D. KIZMAZOĞLU, E. Ç. ÇITAK, H. ÖNİZ, G. Ç. KOÇAL, E. ÇAKIROĞLU, T. UYSAL, N. TUNÇSİPER, K. MUTAFOĞLU, E. AK, D. İNCE, H. ELLİDOKUZ & H. N. ÖLGÜN, Prospective observational nationwide study on

pharmacogenomics genetics of childhood cancers in a cohort of Turkish Paediatric Oncology Group TURKPEDPGX, Poster Sunumu, 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016, 63, S3, 154 - null.

D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, E. ATASEVEN, D. KIZMAZOĞLU, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, M. ERDEM, N. DAĞDELEN, M. OLGUNER, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, A. N. DEMİRAL & H. N. OLGUN, Wilms Tumour: Single Center Experience, Poster Sunumu, 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016, 63, 3, 246 - 246.

D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, D. KIZMAZOĞLU, A. N. DEMİRAL, E. ÖZER, N. AKTÜRK, H. N. OLGUN, F. YENİ, E. ATASEVEN & M. OLGUNER, Wilms tumor: A single center experience, Poster Sunumu, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016.

D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, E. ATASEVEN, D. KIZMAZOĞLU, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, M. ERDEM, N. AKTÜRK, M. OLGUNER, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, A. N. DEMİRAL & H. N. OLGUN, Wilms tumor: Single center experience, Poster Sunumu, 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016, 63, S3, 5 - 321.

D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, E. ATASEVEN, D. KIZMAZOĞLU, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, M. ERDEM, N. AKTÜRK, M. OLGUNER, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, A. N. DEMİRAL & H. N. OLGUN, Wilms tumour: Single center experience, Poster Sunumu, 48 h Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), 19 Ekim 2016, 22 Ekim 2016, 63, 5 - 321.

E. ATASEVEN, D. KIZMAZOĞLU, Ö. TÜFEKÇİ, F. D. YENİGÜRBÜZ, Ş. YILMAZ & H. ÖREN, Does timing of central venous replacement matter during induction in children with acute lymphoblastic leukemia, Poster Sunumu, 21st Congress of the European Hematology Association, 09 Haziran 2016, 12 Haziran 2016.

S. SARI, D. KIZMAZOĞLU, M. SEZGİN EVİM, A. KANTARCIOĞLU, Ö. TÜFEKÇİ, B. BAYTAN, Ş. YILMAZ, A. MERAL GÜNEŞ & H. ÖREN, Quality of Life in Survivors of Pediatric ALL: Children's and Parents' Perception, Poster Sunumu, 21st Congress of the European Hematology Association, 09 Haziran 2016, 12 Haziran 2016.

S. SARI, D. KIZMAZOĞLU, M. SEZGİN EVİM, A. KANTARCIOĞLU, Ö. TÜFEKÇİ, B. BAYTAN, Ş. YILMAZ, A. MERAL GÜNEŞ & H. ÖREN, Quality of life in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: Children's and parents' perception, Poster Sunumu, 21st congress of the european hematology association, 09 Haziran 2016, 12 Haziran 2016.

S. SARI, D. KIZMAZOĞLU, M. SEZGİN EVİM, A. KANTARCIOĞLU, Ö. TÜFEKÇİ, B. BAYTAN, Ş. YILMAZ, A. MERAL GÜNEŞ & H. ÖREN, Quality of life in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: Children's and parents' perception, Poster Sunumu, 21st Congress of the European Hematology Association, 09 Haziran 2016, 12 Haziran 2016, 0390-6078, 101, s1, 315 - 316.

K. MUTAFOĞLU, D. İNCE, A. N. DEMİRAL, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, D. KIZMAZOĞLU, C. ARMAĞAN, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, F. SARIALIOĞLU & H. N. OLGUN, Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfomasında Tek Merkez Deneyimi, Poster Sunumu, XIX. Ulusal PEDIATRİK KANSER KONGRESİ, 04 Mayıs 2016, 08 Mayıs 2016.

K. MUTAFOĞLU, D. İNCE, A. N. DEMİRAL, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, D. KIZMAZOĞLU, A. COŞKUN, E. ÖZER, H. GÜLERYÜZ, F. SARIALIOĞLU & H. N. OLGUN, Çocukluk çağı Hodgkin lenfomasında tek merkez deneyimi, Poster Sunumu, 19. ULUSAL PEDIATRİK KANSER KONGRESİ, 04 Mayıs 2016, 08 Mayıs 2016.

H. ÖREN, S. SARI, D. KIZMAZOĞLU, M. SEZGİN EVİM, A. KANTARCIOĞLU, Ö. TÜFEKÇİ, B. BAYTAN, Ş. YILMAZ & A. MERAL GÜNEŞ, Quality of Life in Survivors of

pediatric acute lymphoblastic leukemia Children s and Parent s Perception, Poster Sunumu, 10th Biennial Childhood Leukemia Symposium, 25 Nisan 2016, 26 Nisan 2016.

M. AYANOĞLU, U. YIŞ, D. KIZMAZOĞLU, A. İ. POLAT, D. OKUR, E. BAYRAM & A. S. HİZ, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Hastalarına yapılan ENMG sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi, Poster Sunumu, 18. Ulusal Çocuk Nöroloji Kongresi, 20 Nisan 2016, 24 Nisan 2016.

M. AYANOĞLU, U. YIŞ, D. KIZMAZOĞLU, İ. K. POLAT, D. A. OKUR, E. BAYRAM & A. S. HİZ, Çocuk Hematoloji ve OnkolojiHastalarına Yapılan ENMG Sonuçlarının Retrospektif Olarak İncelenmesi, Poster Sunumu, 18.ULUSAL ÇOCUKNÖROLOJİ KONGRESİ, 20 Nisan 2016, 24 Nisan 2016.

Ş. YILMAZ, Ö. TÜFEKÇİ, D. KIZMAZOĞLU, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, M. ERDEM & H. ÖREN, Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi Deneyimi, Poster Sunumu, 9. ULUSAL KEMİK İLİĞİTRANSPLANTASYONU VE KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ KONGRESİ, 03 Mart 2016, 05 Mart 2016, 175 - 176.

Ş. YILMAZ, Ö. TÜFEKÇİ, D. KIZMAZOĞLU, E. ATASEVEN, F. DEMİR YENİGÜRBÜZ, M. ERDEM & H. ÖREN, Kronik Granümatöz Hastalıklı bir olguda toksisitesi azaltılmış hazırlık rejimi ile yapılmış allojeneik kök hücre nakli, Poster Sunumu, 9. ULUSAL KEMİK İLİĞİTRANSPLANTASYONU VE KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ KONGRESİ, 03 Mart 2016, 05 Mart 2016, 185 - 186.

Y. OLGUN, S. AKTAŞ, G. KIRKIM, D. KIZMAZOĞLU, A. P. ERÇETİN ÖZDEMİR, A. B. DEMİR, D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, D. BENGÜ, H. ELLİDOKUZ, H. N. OLGUN & E. A. GÜNERİ, Pediatrik hastalarda cisplatin ototoksitesinden sorumlu genetik ve genetik olmayan risk faktörlerinin değerlendirilmesi, Sözlü Sunum, 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 Ekim 2015, 01 Kasım 2015.

Y. OLGUN, S. AKTAŞ, G. KIRKIM, D. KIZMAZOĞLU, A. P. ERÇETİN ÖZDEMİR, A. B. DEMİR, D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, B. DEMİRAG, H. ELLİDOKUZ, H. N. OLGUN & E. A. GÜNERİ, Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatinum ototoxicity in pediatric patients, Basılı-Elektronik, 7th Meneire's Disease Inner Ear Disorders, 17 Ekim 2015, 20 Ekim 2015, 56 - null.

Y. OLGUN, S. AKTAŞ, G. KIRKIM, D. KIZMAZOĞLU, A. P. ERÇETİN ÖZDEMİR, A. B. DEMİR, D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, B. DEMİRAG, H. ELLİDOKUZ, H. N. OLGUN & E. A. GÜNERİ, Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatinum ototoxicity in pediatric patients, Sözlü Sunum, 7TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MENIERE'S DISEASE AND INNER EAR DISORDERS, 17 Ekim 2015, 20 Ekim 2015, 56 - null.

Y. OLGUN, G. KIRKIM, D. İNCE, D. KIZMAZOĞLU, B. DEMİRAG, M. B. ŞERBETÇİOĞLU & K. MUTAFOĞLU, Cisplatin ototoxicity and related risk factors, Poster Sunumu, 12th internation congress of the European society of pediatric otorhinolaryngology, 31 Mayıs 2014, 03 Haziran 2014, 53 - null.

Projeler

Diğer, ARAŞTIRMACI, Nöroblastomda diferansiyasyon sürecinde etkili mikroRNA'lar ve hedefleri. , Yürütülen Kuruluş: DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, Destek Alınan Kuruluş: TPOG (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş) (Yurt İçi) , 01 Eylül 2020, 01 Haziran 2022.

Ödüller

Diğer, Ulusal, Poster bildiri ikincilik ödülü, Çocukluk çağı kanser tanısı alan hastaların ebeveynlerinin alternatif tıp uygulamaları hakkındaki bilgi ve görüşlerinin değerlendirilmesi. , Ödül Alınan Kurum: TÜRK PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU DERNEĞİ, TÜRKİYE, 27 Kasım 2021.

Diğer, Ulusal, Genç Araştırmacı Ödülü, Akut lenfoblastik lösemi nedeniyle tedavi almış çocuklarda genel yaşam kalitesinin değerlendirilmesi". , Ödül Alınan Kurum: Türk Hematoloji Derneği (Sistemde kayıtlı olmayan kuruluş), TÜRKİYE, 12 Ekim 2016.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0