



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**PRİMER AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
FGFR4 (GLY388ARG) GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet TÜRE

UZMANLIK TEZİ

BURSA—2011



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**PRİMER AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA
FGFR4 (GLY388ARG) GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet TÜRE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Tahsin YAKUT

BURSA — 2011

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Primer Akciğer Kanseri.....	1
Genetik ve Akciğer kanseri.....	14
Fibroblast Büyüme Faktörleri ve Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörleri	17
Gereç ve Yöntem.....	22
Materyal	22
Gereç.....	22
Kullanılan Başlıca Cihazlar ve Teknik Malzemeler	23
Yöntem.....	23
İstatistiksel Analiz.....	27
Bulgular.....	28
Tartışma ve Sonuç.....	40
Kaynaklar.....	45
Ekler.....	56
EK-1: FGFR4 geninin tüm nükleotit dizisi.....	56
Teşekkür.....	59
Özgeçmiş.....	60

ÖZET

Bazı kanser türlerinde yatkınlık ile fibroblast büyüme faktörü reseptörü-4 (FGFR-4) genin polimorfizmleri arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmada, primer akciğer kanseri (PAK) gelişiminin ile FGFR-4 (Gly388Arg) gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza PAK tanısı almış 124 hasta ve herhangi bir kanser hikayesi olmayan 100 kişi alındı. FGFR-4 (Gly388Arg) gen polimorfizmi analizi için polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmi (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism=PCR-RFLP) yöntemi uygulandı. Agaroz jeldeki bantlara göre genotipler belirlendi. İstatistiksel analizde $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

FGFR-4 Arg allelinin sıklığı, PAK hastalarında %27,8 oranında kontrol olgularında ise %29 oranında bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında FGFR-4 polimorfizmi için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bulgularımız FGFR-4 (Gly388Arg) gen polimorfizmi ile PAK arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte daha geniş olgu serilerinde bu sonuç desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Primer akciğer kanseri, FGFR-4 geni, polimorfizm

SUMMARY

Investigation of FGFR4 (Gly388Arg) Gene Polymorphism in Primary Lung Cancer Patients

In some cancer types, there are studies showing the relationship between the predisposition and the gene polymorphisms of fibroblast growth factor receptor-4 (FGFR-4). In this study, we aimed to investigate the relationship between primary lung cancer (PLC) development and gene polymorphism of FGFR-4 (Gly388Arg).

124 patients diagnosed with PLC and 100 people without any history of cancer were included in our study. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was applied for gene polymorphism of FGFR-4 (Gly/Arg). Genotypes were determined according to the tapes in agarose gel. Statistical significance was considered to be $p < 0.05$ in statistical analysis.

The rate of the incidence of allele of FGFR-4 Arg was found to be 27.8% and 29% in patients with PLC and control subjects, respectively. No statistically significant difference was found in FGFR-4 polymorphism between patient group and control group ($p > 0.05$).

Our findings showed that there was no relationship between the gene polymorphism of FGFR-4 (Gly388Arg) and PLC. However, these results should be supported in larger series of the cases.

Key words: Primary lung cancer, FGFR4 gene, polymorphism.

GİRİŞ

I. Primer Akciğer Kanseri

I.A. Tanım

Akciğer kanseri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Geçen yüzyılda özellikle sigara içiminin yaygınlaşması ve çevresel kirlenme nedeniyle sıklığı giderek artmıştır (1).

Primer akciğer kanseri (PAK), kimyasal, fiziksel ve viral gibi değişik karsinojenlerin etkisiyle oluşan genetik ve epigenetik hasarlanmalarla çok basamaklı olarak gerçekleşir. Metaplazi, displazi (hafif, orta, ağır), CIS (karsinoma in situ) aşamalarından geçerek preinvaziv lezyonlar invaziv karsinoma dönüşür. Orta derecedeki displazilerin % 11 kadarı ağır displaziye ilerler. Ağır displazilerin ise % 19-46'sı invaziv karsinomaya dönüşür. CIS de dahil olmak üzere tüm preinvaziv lezyonlar regrese olabilir (2). Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenmiştir (Tablo-1) fakat bugün için en fazla kabul gören patolojik sınıflama küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), yassı hücreli karsinom (YHK), adenokarsinom, büyük hücreli karsinom (BHK) ve diğerleri şeklindedir. Hızlı büyümesi, erken metastaz yapması ve kemoterapiye iyi cevap vermesi nedeniyle KHAK'i diğer histolojik tiplerden farklılık gösterir. Bu yüzden klinisyenler tarafından sıklıkla KHAK ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak sınıflandırılır (3-5).

Tablo-1: Akciğer tümörlerinin 2004 WHO/IASLC patolojik klasifikasyonu (5).

Preinvaziv lezyonlar Skuamöz hücreli insitu karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi	
Skvamöz hücreli karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Adenokarsinom Adenokarsinom, mikst subtip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveoler karsinom Müsinöz Nonmüsinöz Mikst Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal Kolloid Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom	Büyük hücreli (BH) karsinom BH Nöroendokrin karsinom BH Kombine nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde BH karsinom Adenoskuamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Karsinoid tümör Tipik karsinoid Atipik karsinoid Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoidkistik karsinom Epitelyal-miyoeptelyal karsinom

WHO: World Health Organization

IASLC: "International Association for the Study of Lung Cancer"

Hemen tamamı sigara içenlerde görülen KHAK, akciğer kanserlerinin %15-25'ini oluşturmaktadır (4). KHAK'da diğer akciğer kanserlerine göre sağkalım daha düşük, prognoz daha kötüdür (6).

KHDAK'nin yaklaşık %40-50'sini YHK oluştururken, daha sonra sıklık sırasına göre adenokarsinom ve BHK oluşturmaktadır (7-9). KHDAK'lerin %10 kadarında histopatolojik alt tipi belirlenmemektedir. YHK erkeklerde en sık görülen histolojik alt tip iken, kadınlarda en sık görülen kanser tipi adenokarsinomdur (9). Adenokarsinom daha ziyade periferik yerleşim gösterirken YHK santral yerleşim gösterme eğilimindedir (10).

Akciğer kanserlerinin %7 kadarını sarkomlar, karsinoid tümörler ve tiplendirme yapılamayan malign epitelyal tümörler oluşturmaktadır (9).

I.B. Epidemiyoloji

PAK'i, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (11).

Dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin de %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (12). PAK Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüme neden olan tüm kanserlerin %32'sinden sorumludur (13).

Sağlık Bakanlığı'nın 1999 yılı verilerine göre, en sık görülen kanserler arasında akciğer kanseri erkeklerde %29.4 ile birinci sırada yer alırken, kadınlarda %4.07 ile altıncı sırada yer almaktadır. Sağlık bakanlığı kanser kontrol ve kanser istatistik kurumunun verilerine göre 1999 yılı akciğer kanser insidansı 7.8/100 000'dir (erkeklerde 14.19/100 000, kadınlarda 1.24/100 000) (14). Akciğer kanserli vakaların %90'dan fazlası erkeklerde görülmektedir ve her iki cinsiyette görülme sıklığı 56-65 yaşlarında yoğunlaşmaktadır (15). Sağlık Bakanlığı verilerine göre akciğer kanseri sıklığı Akdeniz, Ege ve İç Anadolu bölgelerimizde en yüksek (sırasıyla 41.0/100.000, 9.5/100.000) Güneydoğu ve Doğu Anadolu bölgelerimizde en düşük (sırayla 17.7/100.000, 11.7/100.000) değerlerdedir (16).

I.C. Etiyoloji

Akciğer kanserinde en önemli etyolojik sebeplerin başında tütün kullanımı gelmektedir. Goodhard ve ark. (17) 1959 yılında, sigara içenlerde akciğer kanseri riskinin içmeyenlere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu, bununla birlikte bireysel farklılıkların da karsinogenezde önemli bir faktör olduğunu öne sürmüştür. Sigarada bulunan polisiklik hidrokarbonlar kemirgenlerde YHK'a neden olurken, tütüne özgü N-nitrozamin (tobacco-specific N-nitrosamines: TSNA) adenokarsinomun güçlü bir uyarıcısıdır. Sigara kullananların %10-20'sinde akciğer kanseri gelişirken, akciğer kanserli hastaların %2'sinin sigara içmediği bildirilmiştir (18, 19). YHK %90 sigara ile ilişkili bulunurken, adenokarsinomda bu ilişki %40 olarak bildirilmektedir. KHAK'lerin önemli bir kısmı sigara ile ilişkili bulunmuştur (20). Sigara içmeyen fakat sigara dumanına maruz kalan kişilerde de akciğer kanseri gelişme riski artmıştır. Yapılan bir çalışmada sigara dumanı maruziyeti, sigara içmeyenlerde akciğer kanseri gelişme riskini %15 ile %25 oranında artırdığı bildirilmiştir (21).

Sigara dışında iyi bilinen mesleki ve çevresel faktörlere bağlı olarak maruz kalınan arsenik, asbest, klorometil, nikel ve nikel bileşikleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, vinilklorid, krom ve radyasyon olarak sıralanabilir. Asbestin kanserojen etkisi, sigara ile birleştğinde 91 kat artığı bildirilmektedir (22).

Hava kirliliğinin kanser gelişme riskindeki önemli olduğu bildirilmektedir. Kırsal kesimde oturanlara göre kentte oturanlarda akciğer kanseri gelişimi yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir (23).

Sosyoekonomik durumun akciğer kanseri gelişiminde önemli bir yeri vardır. Eğitim düzeyi düşük olanlarda sigara içme sıklığı artmaktadır ve sağlık hizmetlerine ulaşım, bu hizmetleri kaliteli bir şekilde kullanımı etkilenmektedir. Düşük ve yüksek sosyal sınıflar arasında mortalitede 2 kat fark görülmüştür (24).

Akciğer kanseri gelişiminde bazı risk faktörleri kadınlara özgü olabilir. Taioli ve Wynder (25), kadınlar arasında ekzojen ve endojen östrojenin akciğer kanserlerinde, özellikle adenokarsinom gelişiminde önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada erken yaşta menapoz giren kadınlarda adenokarsinom riskinin azaldığını, östrojen tedavisinin adenokarsinom riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Akciğer kanserlerin %5-10'u 50 yaş altında görülmektedir. Bu kişilerde daha yaşlı hastalarla kıyaslandığında cinsiyet ve histolojik dağılımlarda ve genetik yatkınlıkta farklılık görülebilmektedir. 50 yaş altı gelişen akciğer kanserlerde genetik komponentin daha fazla katkısının olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (26-28).

Akciğer kanserinde ailesel risk artışı, ilk olarak 1960'lı yılların başlarında bildirilmiştir (29). Samet ve ark. (30), ebeveynlerinden birinde akciğer kanseri olması o kişide akciğer kanser gelişme riskini 5 kat arttığını göstermişlerdir. Wu ve ark. (31), akciğer kanserli kadınlarda yaptığı bir çalışmada, hastaların kontrol grubuna göre birinci derece akrabalarında daha sık akciğer kanser olduğunu, özellikle anne ve kardeşlerinde akciğer kanseri tespit edilenlerde akciğer kanseri riskinde 3 kat artış göstermişlerdir.

Akciğer kanser ırklar arasında da farklılık göstermektedir. Siyah erkeklerde beyaz erkeklere göre daha fazla risk görülmekle birlikte, siyah kadın ve beyaz kadın arasında büyük risk farkı görülmemektedir (32).

I.E. Klinik Bulgular

Akciğer kanserli hastaların tanı anında %90'ında semptom ve bulgu varken %10 kadarında herhangi bir bulguya rastlanmayabilir (8). Akciğer kanserinde primer tümörün büyümesine, göğüs içi ve göğüs dışı yayılımına ve paraneoplastik sendromlara bağlı semptom ve bulgular görülebilir. Özellikle kilo kaybı sık görülen sistemik bir bulgudur.

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan bir semptomdur. Hemoptizi hastayı doktora götüren diğer dikkat çekici bir semptomdur. Tümörün büyüyerek hava yollarına bası yapması, atelektazi, plevral ve perikardial sıvı toplanması sunucu nefes darlığı gelişebilir. Tekrarlayan pnomoni atakları, tümör dokusunun nekrozuyla gelişen abse ve bu tablolara eklenen ateşle hasta karşımıza gelebilir (33).

Akciğer kanserinin göğüs içi yayılımı sinir, organ, diafragma ve göğüs duvarı tutulumuna, bu da bu organlarla ilgili çeşitli semptom ve bulgulara neden olabilir. Süperior sulkus tümörlerinde omuz ağrısı, ulnar sinirin koldaki dağılımı boyunca ağrı ve kas atrofisi, radyolojik olarak birinci ve ikinci kosta destrüksiyonu görülebilir. Horner sendromu bulguları ortaya çıkabilir (34). Sağ taraftaki tümörlerde süperior vena kava obstruksiyonu ortaya çıkabilir. Bu durumda yüz, boyun ve göz kapaklarında ödem, ekstremiteler ve göğüsün üst bölümleri, omuz ve boyunda genişlemiş venler izlenir. Baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, bulanık görme, göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük ya da yutma güçlüğü bu bulgulara eşlik edebilir. Rekürren laringeal sinir felcine bağlı ses kısıklığı, frenik sinir felcine bağlı diyaframa paralizisi, nefes darlığı oluşumuna katkı sağlayabilir (33, 35, 36)

Akciğer kanserinin göğüs dışı yayılımına bağlı semptomlar metastaz organına göre değişiklik gösterir. Beyin metastazlı olgularda en sık görülen semptom baş ağrısıdır. Bunu fokal duyu kaybı ya da motor kayıp, konuşma bozukluğu ve epilepsi nöbetleri izler. Fizik muayenede skalen,

supraklavikuler, aksiller lenf bezlerindeki büyümelere dikkat edilmelidir (37-39).

Paraneoplastik sendromlar sıklıkla KHAK'lerde görülmekle birlikte diğer kanser türlerinde de görülebilir. Tümörün oluşturduğu polipeptid hormonlar veya hormona benzer peptidler, antikorlar, immun kompleksler, sitokinler yada prostaglandinler gibi sistemik etkili faktörlerle oluşur (40).

I.F. Tanı

Erken evrede tanı konulan akciğer kanserli olguların uygun tedavisi, hastaların sağ kalım süresini artırmaktadır. Ancak akciğer kanserinin erken tanısında kullanılacak testler için henüz bir fikir birliği yoktur. Seri akciğer grafisi ya da balgam sitolojisi ile tarama, mortaliteyi azalttığı gösterilemediğinden semptomsuz hastalarda önerilmemektedir (41).

Göğüs radyografisi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi akciğer kanserli hastaların tanı, evreleme ve takibinde kullanılan geleneksel görüntüleme yöntemleridir (42).

I.F.a. Direk Grafi: PA ve lateral akciğer grafilerinde nodül-kitle, hiler-mediastinal genişleme, konsolidasyon, atelektazi, diyafragma yüksekliği, plevral sıvı gibi lezyonlar görülebilir.

I.F.b. Bilgisayarlı Tomografi (BT): Tümör çapının ve mediasten tutulumunun belirlenmesi için BT birçok klinisyen tarafından önerilen yöntemdir. Toraks BT'de tümörün mediasteni, kalbi, büyük damarları, trakeayı, özefagusu veya karinayı tutup tutmadığı belirlenebilir. T3 ve T4'ü birbirinden ayırarak tümörün rezektabilitesinin değerlendirilmesini sağlar. Toraksa BT'de patolojik lenf nodları görülebilir. Kısa eksen çapı 1.0 cm'den daha büyük olan mediastinal lenf nodları patolojik sayılmaktadır (43, 44).

I.F.c. Manyetik rezonans görüntüleme(MRG): "Pancoast" tümörü, vasküler yapılara invazyon, hiler vasküler yapılarla lenfadenomegali ayrımı ve mediastinal yağ dokusu invazyonunda MRG, BT'ye göre biraz daha üstündür. Beyinde küçük lezyonların ve birden çok metastazların tespitinde MRG yöntemi BT'den daha duyarlıdır (45, 46).

I.F.d. Pozitron Emisyon Tomografi (PET): Bu görüntüleme sisteminde bir glukoz analogu olan "Fluoro-2-deoxy-D-glukoz" (FDG) bileşiği

kullanılmaktadır. Kanserde hücrelerinin glikoz metabolizması arttığı için FDG normal dokulara göre daha yüksek konsantrasyonlarda tutulur ve yüksek FDG miktarları PET'te sıcak odaklar olarak görülür. FDG tümöre spesifik bir ajan olmadığından glikoz metabolizmasının arttığı diğer olaylar ve dokularda da tutulur. PET özellikle enfeksiyonlarda yanlış pozitiflikler, bronkoalveoler karsinom, tipik karsinoidlerde ve 1 cm'nin altındaki tümörlerde yanlış negatiflikler görülebilir. Beyin gri korteksi yoğun bir şekilde FDG tutar. Bundan dolayı PET beyin metastazlarını göstermede yetersiz kalmaktadır (47). PET ile yapılan ve 1474 hastayı içeren bir meta-analitik değerlendirmede duyarlılığın % 83-100 (ortalama % 93), özgüllüğün ise % 50-100 (ortalama % 73.5) arasında değiştiği bildirilmiştir (48). Lenf nodu metastazını saptamada özgüllük ve duyarlılık açısından PET'in BT'ye üstün olduğu bildirilmektedir (49). Kumar ve ark. (50), sürrenal metastazlar açısından PET'in duyarlılığını %93, özgüllüğünü ise %90 olarak göstermişlerdir. Özellikle nekrotik metastazların yanlış negatif sonuç verebileceğini bildirmişlerdir.

I.F.e. Patoloji: Preoperatif sitoloji ve konvansiyonel patoloji ile hücre tipi değerlendirilmesinin doğruluk oranı %60 ile %80 arasında değişmektedir (51,52). Balgam sitolojisi, bronkoskopi, transtorasik ince iğne aspirasyonu, mediastinoskopi, plevral sıvı aspirasyonu/plevral biyopsi, lenf bezi biyopsisi, torakotomi, otofloresan bronkoskopi diğer tanısal yöntemlerdir (45).

I.F.f. Mediastinoskopi: Servikal mediastinoskopi, mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde "altın standart" bir cerrahi yöntemdir. Minimal invaziv olması, duyarlılık ve özgüllüğünün kanıtlanmış olması, histopatolojik tanı için yeterli dokuya ulaşılabilmesi, düşük maliyetli, uygulaması kolay, mortalite ve morbiditesinin minimal olması önemli üstünlük yanlarıdır. Bir çok çalışmada mediastinoskopinin özgüllüğü %100 olarak bildirilirken duyarlılığı %72 ile %86 arasında bildirilmektedir. Toraks BT'sinde 10 mm'den büyük lenf nodu saptanan veya PET'sinde pozitif tutulum görülen hastalara evreleme amaçlı rutin mediastinoskopi önerilmektedir (53).

I.G. Tedavi

Cerrahi tedavi erken dönem akciğer kanserlerinde ve opere edilebilir hastalarda esas tedavi yöntemi olmakla birlikte tanısal ve palyatif amaçlı da uygulanabilir (45). Akciğer kanserli olgular büyük oranda lokal ileri evre ya da ileri evrede saptanmaktadır ve olguların %70'i cerrahi tedavi şansına sahip olamamaktadır (11). Ülkemizde ise Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri çalışma grubu çalışmasında olguların %86.7'i ileri evre olarak saptanmıştır (54)

Evre IA ve IB PAK'inde tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonudur. Postoperatif torasik radyoterapi (RT) veya sistemik kemoterapi (KT)'nin yaşam süresini uzattığı gösterilemediğinden tam olarak rezeke edilmiş evre I hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez. Cerrahi sınırın pozitif olduğu tam olmayan rezeksiyonda, olgunun kardiyopulmoner rezervleri uygunsa tamamlayıcı cerrahi, uygun değilse RT uygulanır (55-57).

Evre IIA ve IIB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonu ile hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonunun rutin olarak yapılmasıdır. Adjuvan kemoterapi konusu tartışmalıdır. Tam rezeke edilen olgularda postoperatif RT'ye gerek yokken, tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif RT uygulanabilir. (55, 58, 59).

Rezeke edilen Evre IIIA olgularda da adjuvan kemoterapi uygulanması konusunda güçlü deliller vardır. Tam rezeke olgularda lokal nüks riskini azaltmak amacıyla postoperatif torasik RT uygulanmalıdır. N2 olan vakalarda neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulamasının belirgin sağkalım avantajı sağlandığı bildirilmiştir (58, 60, 61).

Evre IIIB'li rezeksiyon potansiyeli olan olgularda sisplatin bazlı sistemik induksiyon KT'si uygulandıktan sonra, primer tümörde küçülme varsa cerrahi tedavi yönünden tekrar değerlendirilir. Stabil ya da progresyon varsa, radikal torasik RT veya eş zamanlı kemoradyoterapi programına alınır. Evre IIIA ve IIIB olgularda cerrahi tedavi uygulanmadığı zaman ardışık ya

da eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanır. KT + RT kombine modellerde sisplatin bazlı kombinasyon rejimleri kullanılması bildirilmektedir (58).

Evre IV KHDAK'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisidir. KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve/veya genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir (62, 63).

KHAK'inde temel tedavi yaklaşımı kemoterapidir. Sınırlı evre hastalıkta torasik RT'nin uygulanması lokal nüksü azaltır ve yaşam süresini uzatır. Radyoterapi ile birlikte uygulama açısından en uygun kombine KT rejimi olarak sisplatin / etoposid (PE) olduğu bildirilmektedir. Yaygın evre KHAK tedavisinde en sık kullanılan KT rejimleri sisplatin / etoposid, karboplatin / etoposid ve siklofosfamid, doksorubisin ile vinkristinden oluşan CAV rejimidir. Bunlardan sisplatin / etoposid rejimi miyelosüpresyon, nörolojik ve kardiyak yan etkilerinin azlığı nedeniyle ön planda tercih edilmektedir (64, 65).

Postoperatif komplikasyonlar %27 ile %42 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Rezeksiyon sonrası en sık rastlanılan pulmoner komplikasyon atelektazi, akciğer dışı en sık komplikasyon ise aritmidir. Operatif mortalite %1 ile 9 arasında bildirilmektedir (66, 67).

I.G. Prognostik Faktörler

Akciğer kanserinde prognozu etkileyen faktörler arasında özellikle hastalığın evresi, performans durumu, yaş, cinsiyet, metastaz sayısı, belirgin kilo kaybı, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), nöron spesifik enolaz (NSE), albumin ve sodyum düzeyi bildirilmektedir (2). Sınırlı evredeki hastalarda, erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü performans skoru, ALP yüksekliği kötü prognostik faktörlerdir (68).

Akciğer kanseri tanısı konulduğunda semptomların varlığı, özellikle kilo kaybı ve kötü performans skoru hastaların sağkalım süresini olumsuz etkilemektedir. Altı ayda %10'dan fazla kilo kaybı kötü prognozu işaret eden önemli bir faktördür (69).

Sağkalım süresini etkileyen önemli faktörlerden biri de tedavi yaklaşımlarıdır. Beyin metastazlı bir akciğer kanseri olgusuna hiçbir tedavi verilmezse ortalama sağkalım süresi bir aydır. Antiödem tedavi ile bu süre iki aya, kranial radyoterapi ile üç-altı aya uzadığı bildirilmektedir (70).

Diğer histolojik alt tiplerle kıyaslandığında KHAK'ın prognozu daha kötü ve sağkalım süresi daha düşüktür. YHK'da diğer KHDAK alt tiplerine göre yaşam süresinin daha uzun olduğunu bildiren çalışmalar vardır. İyi diferansiye tümörlerin prognozunun daha iyi olduğu bildirilmektedir (71, 72).

Hastalığın evresi sağkalım süresini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Evre Ia için 5 yıllık sağ kalım oranı %63-88 olarak bildirilirken, evre Ib için %46-68, evre IIa hastalık için %34-55, evre IIb için %30-40 olarak bildirilmektedir. Evre III hastalık için 5 yıllık sağkalım oranları %12-34 iken evre IV için bu oran %0 ile %7 arasındadır (73-76).

I.H. Evre

Akciğer kanserinin evrelendirilmesinde kullanılan TNM (T: primer tümör; N: bölgesel lenf bezleri; M: metastaz) evrelendirme sistemi ile oluşan standardizasyon, tedavi yaklaşımına, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine, hastalığın prognoz tahminene yarar sağlamaktadır (77) (Tablo-2). Malign tümörlerin sınıflandırılmasında kullanılan TNM evrelendirme sisteminin ilk prensipleri 1944 yılında Pierre Denoix tarafından ortaya konulmuştur. 1966 yılında "International Union Against Cancer" (UICC) adlı kuruluşun TNM Sınıflandırma Komitesi, akciğer kanserli olguların evrelendirilmesinde TNM sisteminin kullanılmasını önermiştir. IASLC ("International Association for the Study of Lung Cancer") Uluslararası Evreleme Komitesi yedinci revizyon çalışması sonrasında Journal of Thoracic Oncology dergisinde 2007 yılında yayınlanan, TNM Sınıflandırmasında birincil kaynak olarak değerlendirilmek üzere önerilen T, N ve M tanımlayıcıları aşağıda belirtilmiştir (Tablo-2) (78-80).

I.H.a. Primer Tümör (T)

Tx Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip görüntüleme teknikleri ya da bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

- T0 Primer tümör kanıtı yok.
- Tis Karsinoma in situ.
- T1 En büyük çapı ≤ 3 cm olan, akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon kanıtı olmayan tümör (örneğin, ana bronşda invazyon yok).*
- T1a tümörün en büyük çapı ≤ 2 cm
- T1b tümörün en büyük çapı > 2 cm ancak ≤ 3 cm.
- T2 Tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:
- Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥ 2 cm.
 - Visseral plevra invazyonu.
 - Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması.
- (Bu özelliklere sahip olan T2 tümörler, ≤ 5 cm ise T2a olarak değerlendirilir).
- T2a tümörün en büyük çapı > 3 cm ancak ≤ 5 cm.
- T2b tümörün en büyük çapı > 5 cm ancak ≤ 7 cm.
- T3 Tümörün en büyük çapı > 7 cm veya göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi veya karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör veya bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör veya tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül (ler).
- T4 Tümör herhangi bir büyüklükte olup, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi; tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı bir tümöral nodül (ler) bulunması.
- I.H.b. Bölgesel Lenf Lezi Tutulumu (N)**
- Nx Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi.
- N0 Bölgesel lenf bezi metastazı yok.

- N1 Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direk yayılması ile intrapulmoner bezlerin tutulması.
- N2 Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz.
- N3 Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikular veya skalen lenf bezi metastazı.

I.H.c. Metastaz (M)

- Mx Metastaz varlığının değerlendirilememesi.
- M0 Metastaz yok.
- M1 Metastaz var.
- M1a Karşı akciğerde farklı tümöral nodül (ler); plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör.**
- M1b Uzak metastaz.

* Ana bronşun proksimaline uzanan bronşiyal duvarla sınırlı invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki nadir görülen yüzeysel yayılan tümör de T1 olarak sınıflandırılır.

** Akciğer kanseri ile birlikte olan plevral (veya perikardiyal) efüzyonların çoğu tümöre bağlıdır. Bununla birlikte bazı hastalarda plevral sıvının yinelenen sitolojik incelemelerinde tümör saptanamaz. Bu olgularda sıvı kanlı değildir ve eksüda özelliğinde değildir. Klinik durum ve sıvının özellikleri tümörü düşündürmüyorsa, sıvı evrelendirmede dikkate alınmamalı ve hasta T1, T2, T3 veya T4 olarak değerlendirilmelidir.

Tablo-2: IASLC Uluslar arası Evreleme Komitesi tarafından önerilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM evrelendirme sisteminde evreler ve TNM altgrupları (80).

Gizli Karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a, b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a, b

T: tümör boyutu, N: lenf nodu tutulumu, M: metastaz

I.H. Metastaz

PAK tanısı konduğunda hastaların %35-45'inde gösterilebilir metastaz varken, %25'inde hiler ya da mediastinal lenf nodu tutulumu vardır. En sık metastaz görülen yerler karaciğer, kemik, kemik iliği ve santral sinir sistemi olarak bildirilmektedir (81, 82).

I.H.a Beyin Metastazı: Akciğer kanserli olguların otopsi serilerinde %30-60, tanı anında ise %13 oranında beyin metastazı bildirilmektedir. Metastazlar sıklıkla pariyetal ve frontal loba olmaktadır. Adenokarsinomda beyin metastazı sıklığı diğer KHDAK subtiplere göre daha yüksek bildirilmektedir (83, 84).

I.H.b Kemik İliği Metastazı: Akciğer kanserli olguların otopsi serilerinde kemik metastazı %25 olarak bildirilmektedir. Bu metastazların %80'den fazlası aksiyel iskelette olup en sık tutulan kemikler vertebra, pelvis, kosta ve femurdur (85).

I.H.c Adrenal Bez Metastazı: Akciğer kanserinin tüm evre ve hücre tiplerini içeren geniş bir meta-analiz çalışmasında adrenal bez metastaz sıklığı %6,9 oranında gösterilmiştir. Adrenal bez metastazlarının çoğu semptom vermemektedir. Bu nedenle toraks BT adrenal bezleri de kapsayacak şekilde çekilmelidir (86, 87).

I.H.d Karaciğer Metastazı: Akciğer kanserlerinde karaciğer metastaz sıklığı %1-35 oranında bildirilmektedir. Genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde görülen bu metastazlar iştahsızlık, epigastrik ağrı, sıklıkla nodüler yüzeye sahip karaciğer büyümesi gibi semptom ve bulgular verir (85).

I.H.e Nüks: PAK'li hastalarda en sık yinelenme özellikle beyin, kemik, akciğer, karaciğer ve adrenal bezlerde görülür. Lacasse ve ark. (88), 3 yıl boyunca izledikleri 399 olguluk serilerinde, %50 oranında yenileme göstermişlerdir. Adenokarsinomlu olgularda uzak yinelenmelerin daha sık olduğu bildirilmektedir (88, 89).

II. Genetik ve Akciğer Kanseri

Karsinogenez, kimyasal, fiziksel ve viral gibi değişik karsinojenlerin etkisiyle oluşan genetik ve epigenetik hasarlanmalarla çok basamaklı gerçekleşir. Kanser hücrelerinin başlangıç, büyüme ve çoğalma sürecinde oluşan genetik değişiklikler, tranlokasyonlar, delesyonlar gibi kromozomal düzeyde olabileceği gibi, tek veya birçok nükleotid değişikliğini içeren moleküler düzeyde de olabilir. Bu genetik değişiklikler sıklıkla onkogenler ve tümör süpresör genlerle ilişkili iken, angiogenez, invazyon, metastaz süreçleri ile ilişkili olarak enzim, reseptör ve ligand polimorfizmleriyle de ilişkili olabildiği bildirilmiştir (90, 91).

Akciğer kanseri gelişiminde kromozomal değişiklikler (sayısal değişiklikler, delesyon, amplifikasyon, translokasyon vb), DNA tamir mekanizma bozuklukları, hücre büyümesi, sinyal iletimi ve siklus kontrolü ile ilişkili genlerdeki mutasyonlar rol alır. Bazı genlerdeki polimorfizmlerin çeşitli

çevresel maruziyetler ile uyarılması sonucu akciğer kanseri gelişme sıklığının arttığı bildirilmiştir (92, 93).

Akciğer karsinogenezinde majör genetik olaylar şöyle sıralanabilir:

I. Onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu

II. Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu

III. Hücre siklus regulasyonunda görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler

IV. DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler

V. Büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişiklikler (94, 95)

II.A. Onkogenler

Normalde genomda bulunan protoonkogenler, mutasyon, kromozomal translokasyon, amplifikasyon, transkripsiyonal disregülasyon ile onkogenlere dönüşür. Bu genlerin proteinlerine de onkoprotein denir. Bu dönüşüm sonucu farklı fonksiyon gören bir protein sentezlenebileceği gibi, yapısal olarak normal fakat sürekli olarak uyarılma sonucu gen ürününün aşırı miktarda üretilmesine neden olabilir. Protoonkogenler, hücre içi sinyal iletilicileri, nükleer transkripsiyon faktörleri, hücre siklusunu kontrol eden proteinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve reseptörler olmak üzere değişik görevlerde rol alırlar (96).

II.A.a. Ras ailesi: Ras ailesi, H-ras, K-ras ve N-ras'tan oluşur. Ras geni, kanser gelişiminde nokta mutasyonu ile rol oynar. En sık K-ras mutasyonu görülür. H-ras mutasyonu daha seyrek olup, N-ras mutasyonu ise çok nadirdir. K-ras aktivasyonu, genel olarak KHDAK' lerinin %15-50'sinde görülürken adenokarsinom ve BHK'ların %30-60'ında, YHK'in ise daha az bir kısmında görülür. KHAK de ise çok daha nadir rastlanır. K-ras mutasyonu düşük sağkalım, erken relaps ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. K-ras mutasyonu sigara içimi ile de ilişkili olduğu sigara içen akciğer kanserli olgularda hiç içmemiş olanlara göre K-ras mutasyonu daha sık görüldüğü raporlanmıştır (90, 97-100).

II.A.b. Myc ailesi: Bu proteinler hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkilidirler ve DNA sentezinin başlamasında rol alırlar. Bu gen ailesi c-myc, N-myc ve L-myc den oluşur. Bu gen sıklıkla

amplifikasyon ve transkripsiyonal disregülasyon ile onkogen halini alır. c-myc tümör büyüme hızında artış ve azalmış sağkalımla ilişkilidir. KHAK'lerinin %18-31, KHDAK'lerinin ise %8-20'sinde myc aktivasyonu olduğu bildirilmektedir (97-100).

II.A.c. Hücre içi sinyal iletilicileri ve nükleer transkripsiyon faktörleri: Bu grupta c-erb B-1, c-erb B-2, c-fms, c-met, c-src, c-raf-1, c-fos ve c-jun yer alır. Bunlar çeşitli büyüme faktör ve reseptörlerini kodlarlar. Bunlar bazı akciğer kanseri türlerinde ekspresyon artışlarıyla ilişilidir (98-100).

II.B. Tümör Süpressör Genler (TSG)

II.B.a. p53 tumor supresor geni: 17p53 lokusunda yerleşmiş olan bu gen, İnsanda kanser hücrelerinde mutasyonun en sık görüldüğü genlerden biridir. Tüm kanserlerin %50'sinde p53 nokta mutasyonu veya delesyonu görülürken, KHAK'lerinin %90'nında, YHK'lerin %65'inde, adenokarsinomların %33'ünde ve BHK'ların %60'ında görülebildiği bildirilmektedir. p53 geni mutasyonu bulunan hastalar kötü prognoz göstermektedir (97, 98, 101, 102).

II.B.b. Retinoblastom geni (RB): RB ilk bulunan TSG'dir ve 13q14' de lokalizedir. RB geni hücrel diferansiyasyonda çok önemli bir role sahiptir. KHAK'lerinin hemen hepsinde RB protein yokluğu görülürken, KHDAK'lerinin sadece %10-30'unda RB protein yokluğu görülür. RB geni delesyonu kötü prognozla ilişkilidir (102-102).

II.C. Kromozomal anomaliler: PAK'lerinde kromozom anomalilerinin en sık görüldüğü bölgeler 1p, 3p, 9p ve 17p bölgeleridir. Tümör hücre kültürlerinde ve KHAK'de en sık görülen anomali şekli 3. kromozomun her iki kısa kolunda meydana gelen delesyonlardır. 3p delesyonu KHDAK'lerinin ise %50'sinde görülürken, KHAK'lerinin %100'ünde görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir. YHAK'lerinde 4q, 9q, 21q bölgelerindeki kayıplar sıktır (98, 101-103).

II.D. EGFR: EGFR tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptörüdür. Normalde epitelial hücrelerin yüzeyinde bulunan EGFR, apoptozis inhibisyonu, hücre motilitesinde, protein sekresyonunda artış,

adezyon, invazyon, hücre yaşam süresinde artış, diferansiyasyon, anjiyogenez ve metastaz gelişimi gibi pek çok olayda önemli rol aldığı gösterilmiştir. Mutasyon analizi, kopya sayısının ve EGFR ekspresyon düzeyinin belirlenmesi gibi yöntemlerle EGFR genin fonsiyonel işlevine bakılabilir. En sık bulunan EGFR mutasyonları exon 19 (E19del) delesyonu ve exon 21'deki (L858R) mutasyondur. Her iki mutasyonda tirozin kinaz domaininin aktivasyonu ile sonuçlanır ve her ikisi de erlotinib ve gefitinib gibi küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörlerine hassasiyet ile ilişkilidir. KHDAK'lerinin %13-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Özellikle YHK'larda normal dokunun 2-3 katı EGFR ekspresyonu söz konusudur (104-106).

III. Fibroblast Büyüme Faktör (FGF)'leri ve Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör (FGFR)'leri

FGF ailesi geniş bir grup olup, insanda bugüne kadar 22 üyesi tanımlanmıştır ve bunlardan FGF16 dışındakilerin kromozom lokalizasyonları bilinmektedir. İnsanlarda FGF15 yoktur. FGF genlerinin çoğu genomda kümelenme oluşturmaktadır. FGF3, FGF4 ve FGF19 40 kb ve 10 kb aralıklarla kromozom 11q13 bölgesinde lokalizedir. FGF6 ve FGF23 genleri 12p13 bölgesinde, FGF17 ve FGF20 genleri ise 8p21 bölgesinde lokalize olmuştur. Tablo-3'de FGF'ler ve lokalize olduğu kromozomlar gösterilmektedir. FGF'leri hücre farklılaşması, büyümesi, migrasyonu, anjiogenez, mitojenite ve doku tamirinde rol alırlar. İnsan FGF'lerinin çoğu farelerle homoloji göstermektedir. Farelerdeki FGF mutasyonları erken embriyonik letaliteden, zor fark edilecek bulgulara kadar fenotipik değişikliğe yol açmaktadır (107-111).

FGF'leri farklı dokularda farklı zamanda eksprese olurlar. Bazı FGF'ler sadece embriyonik dönemde eksprese olurken (örneğin: FGF3, 4, 8, 15, 17 ve 19), bazı FGF'ler ise embriyonik ve postnatal eksprese olurlar (örneğin: FGF 1, 2, 5-7 ,9-14, 16, 18 ve 20-23). Bu ekspresyon paternleriyle ilişkili olarak embriyonik dönemde hücre proliferasyonu, farklılaşması ve

migrasyonunda anahtar görev üstlenerek morfogenezde önemli rol oynarlar. Yetişkinlerde ise doku tamirinde, sinir sistemi kontrolünde, tümör angiogenezisinde rol oynarlar. FGF'lerinin tumöral potansiyelinin yanında fare modellerinde tümör süpresör etkisinin olduğu da gösterilmiştir. Bu durum FGF'lerin terapotik etkisi açısından önem kazanmaktadır (112-115).

Tablo-3: FGF'lerin kromozom lokalizasyonları (116).

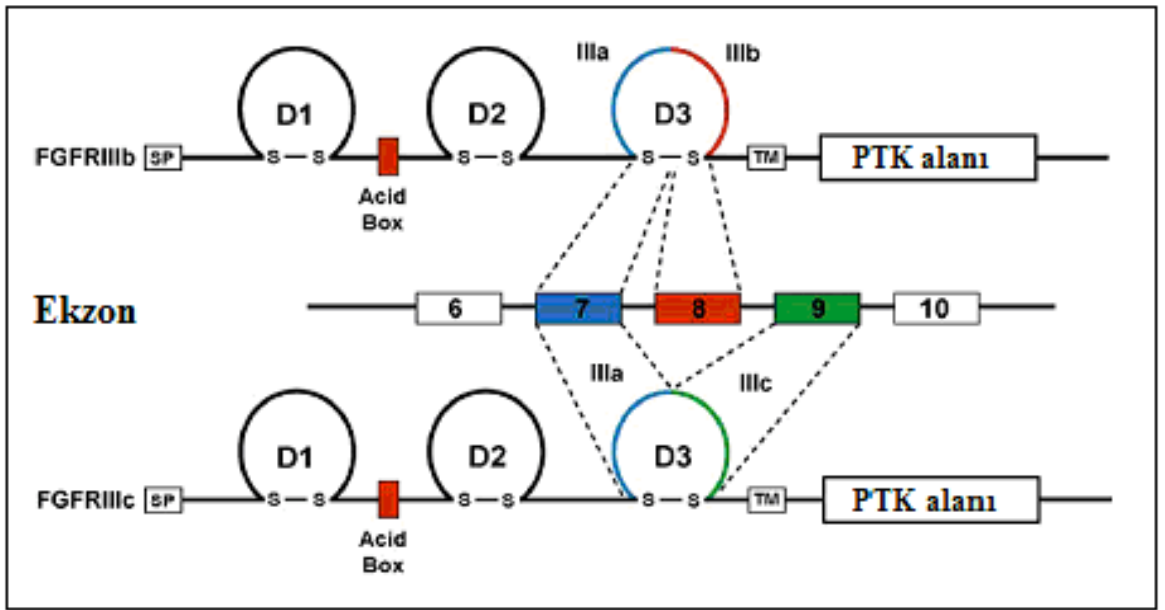
GEN	LOKALİZASYON	GEN	LOKALİZASYON
<i>FGF1</i>	5q31	<i>FGF13</i>	Xq26
<i>FGF2</i>	4q26-27	<i>FGF14</i>	13q34
<i>FGF3</i>	11q13	-	-
<i>FGF4</i>	11q13.3	<i>FGF16</i>	-
<i>FGF5</i>	4q21	<i>FGF17</i>	8p21
<i>FGF6</i>	12p13	<i>FGF18</i>	5q34
<i>FGF7</i>	15q15-21.1	<i>FGF19*</i>	11q13.1
<i>FGF8</i>	10q24	<i>FGF20</i>	8p21.3-p22
<i>FGF9</i>	13q11-q12	<i>FGF21</i>	19q13.1-qter
<i>FGF10</i>	5p12-p13	<i>FGF22</i>	19p13.3
<i>FGF11</i>	17p13.1	<i>FGF23</i>	12p13.3
<i>FGF12</i>	3q28		

* insan FGF19 ile fare FGF15 homoloji gösterir.

Fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR) tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörleridir. 5 tane FGFR izole edilmiştir fakat çoğu FGF FGFR1-4 üzerinde hücre içi etki gösterir. FGFR1-4 tirozin kinaz aktivitesine sahipken yakın zamanda izole edilen FGFR5 tirozin kinaz aktivitesine sahip değildir. FGFR5'in fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte muhtemel negatif regülasyonda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Biyolojik sinyal yollarının düzenlenmesinde anahtar role sahip olan bu reseptörler farklılaşmada, proliferasyonda ve embriyonik gelişmede önemli roller oynamaktadırlar (117-119).

Bütün tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptörler gibi FGFR'ler de ligand bağlayan ekstrasellüler domain, transmembran protein ve tirozin kinaz aktivitesine sahip intrasellüler proteinden oluşur. FGFR Tirozin kinaz

reseptörünün ekstrasellüler kısmı 3 tane immünoglobulin (Ig) domain ve bir tane heparin bağlayıcı bölge içerir. FGFR1-3 de mRNA'nın alternatif splicing ile 3. Ig domaininin 2. yarısı IIIb ve IIIc izoformlarını oluşturur (Şekil-1). Bu alternatif splicing olayı reseptörün doku ve ligand spesifik olmasını ve liganda bağlanma affinitesini etkiler. Örneğin Ekzon IIIb genelde epitelyum hücrelerinde ekzon IIIc ise mezenkimal hücrelerde eksprese olma eğilimindedir. FGFR4'te alternatif splicing olayı yoktur, tek izoformu vardır (120-123).



Şekil-1: FGFR'ün yapısını gösteren şematik görüntü (115). FGFR4 IIIb izoformunda 7. ve 8. ekzon bulunup 9. ekzon bulunmazken, FGFR4IIIc izoformunda 7. ve 9. ekzon bulunur, 8. ekzon bulunmaz. **PTK:** protein tirozin kinaz, **FGFRIIIb ve FGFRIIIc:** fibroblast büyüme factor reseptörleri b ve c izoformları, **D1, D2, D3:** immünoglobulin 1,2 ve 3.

FGF'lerin farklı hücre içi sinyal oluşturmasının mekanizması alternatif splicingle oluşan izoformların farklı FGF'lere spesifite göstermesidir. Örneğin FGF2 FGFR1-4 ler üzerinde etki ederken FGF7 sadece FGFR2 IIIb üzerinden etki eder (124,125). FGF'lere spesifik FGFR izoformları tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4: FGFR ve spesifik ligandları (115).

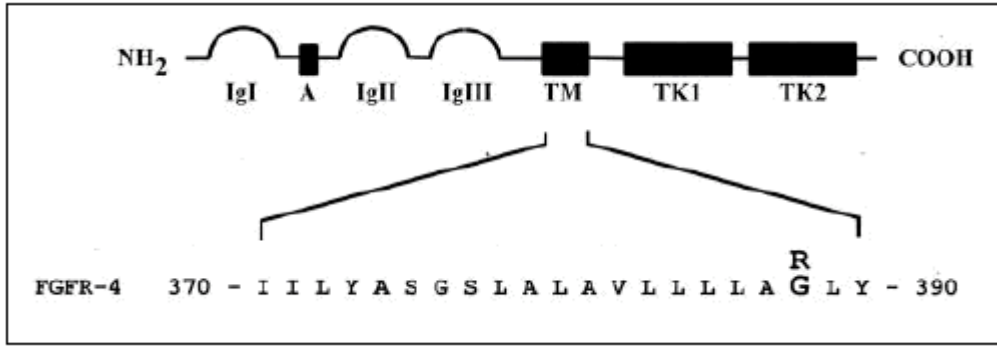
FGFR izoformu	Spesik ligand
FGFR1b	FGF1, -2, -3, -10
FGFR1c	FGF1, -2, -4, -5, -6
FGFR2b	FGF1, -3, -7, -10, -22
FGFR2c	FGF1, -2, -4, -6, -9, -17, -18
FGFR3b	FGF1, -9
FGFR3c	FGF1, -2, -4, -8, -9, -17, -18, -23
FGFR4	FGF1, -2, -4, -6, -8, -9, -16, -17, -18, -19

FGF'ler extrasellüler matrikse glikoprotein ile (genelde heparan sülfatproteoglikan (HPSGs)) birlikte sekrete edilir. Bu sayede FGF denatürasyon ve proteolizise karşı stabilize olur. Hedef dokuda heparinaz veya spesifik proteazlarla serbest bırakılır ve FGF'ler hücre yüzeyindeki heparansülfat proteoglikanlara bağlanır. Hücre yüzey HPSGs, FGF ligan-reseptör etkileşimini stabilize eder. Böylece FGFR'ın üçlü kompleks yapısı oluşur. FGF'nin biyolojik olarak zayıf etkisi vardır. FGF'nin efektif şekilde FGFR'i etkilemesi için heparin veya heparin sülfata ihtiyaç duyar. Heparin bağlayan sülfat (HBS), FGF ile bağlandıktan sonra FGFR'ın dimerizasyonunu indükler. Bunu takiben reseptör subünitlerinin otofosforilasyonla fosforilasyonu gerçekleşir ve hücre içi ileti başlar (126-130).

FGFR'lerindeki mutasyonlarla bir çok sendrom ilişkilendirilmiştir. Apert sendromu (MIM ID #101200) FGFR2'de görülen 2 farklı mutasyonla ilişkiliyken, "Pfeiffer" sendromu (MIM ID #101600), "Jacson- Weiss" sendromu (MIM ID #123150) FGFR1'de, "Crouzon" sendromu (MIM ID #612247) FGFR2'de, "Muenke" sendromu (MIM ID #602849), "Achondroplasia" (MIM ID #100800), "Thanatophoric dysplasia" (MIM ID #187601, MIM ID #187600) FGFR3 de görülen mutasyonlar ile ilişkilidir (131).

FGFR4 geni 5q35.1-qter bölgesinde lokalize, yaklaşık 11.3 kb uzunluğunda ve 18 ekzon içeren bir gendir. Ekzon uzunlukları 71 bp ile 600 bp arasında değişir. Ekzon 1 translasyona uğramaz. İntron 2 ve intron 16'da

“short tandem repeat” (STRs) polimorfizmleri vardır (132,133). Bange ve ark. (134) FGFR4’de 388. kodonda germ line polimorfizm saptadı. Bu polimorfizmde guaninin adenine dönmesiyle glisin (Gly) arginine (Arg) dönüşür (Şekil-2) (135,136).



Şekil-2: FGFR4 reseptöründeki amino asit değişimi (136). FGFR4 reseptörünün transmebran bölgesinin 388. kodondaki Glisin (G), Arjinine (R)'e döner. **TM:** trans mebran protein, **TK1:** tirozin kinaz1, **TK2:** tirozin kinaz2, **R:** arjinin, **G:** glisin, **FGFR4:** fibroblast büyüme faktörü reseptörü-4.

FGFR ailesi hücre büyümesinde , farklılaşmasında, migrasyonunda, angiogeneziste ve tümörögeneziste önemli rol oynar (137). FGFR4'e bağlanan FGF'lerden FGF9 akciğer farklılaşmasında rol alırken, FGF18 akciğer alveollerin gelişiminde rol oynar (138,139). FGFR polimorfizmleri ile kanser ilişkisini inceleyen çalışmalar vardır. Bu ilişki, popülasyonlar arasında farklılık gösterebilmektedir (140, 141). Literatürde Türkiye'de yapılmış FGFR4 Gly388Arg polimorfizminin ile PAK arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamızda FGFR4 Gly388Arg polimorfizminin, Türkiye'deki sıklığını ve PAK gelişimiyle ilişkisini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Materyal

Bu çalışmaya U. Ü. Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı (1 Haziran 2010, 2010-2/3) alınarak başlanmıştır. Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubu 2010-2011 yılları arasında Tıbbi Onkoloji BD klinik/polikliniğinde klinik, histopatolojik veya radyolojik tetkiklerle "primer akciğer kanser" tanısı alan ve/veya bu tanıyla takip edilen 124 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubuna yapılan klinik inceleme ve laboratuvar tetkikleri sonrası herhangi bir kanser tesbit edilmeyen 100 gönüllü dahil edildi. Kontrol grubunda yer alan olguların yaş ve cinsiyet demografik bilgileri kaydedilirken; hasta grubunun tanı yaşı, cinsiyet, patolojik tanısı, metastaz olup olmadığı hastanın kendisinden (yakınından) ve/veya dosyasından kaydedildi.

II. Gereç

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve temin edildikleri firmalar aşağıda verilmiştir.

1. Taq Polimeraz (Dr. Zeydanlı)
2. Magnezyum Klorür (MgCl₂) (Dr. Zeydanlı)
3. Tris Baz (Amresco)
4. EDTA (Sigma)
5. Proteinaz K (Dr. Zeydanlı)
6. Brom Fenol Mavis (Fermantas)
7. Etidyum Bromür (Dr. Zeydanlı)
8. PCR Tamponu (Dr. Zeydanlı)
9. Marker DNA (Fermantas)

10. Primerler (Alpha DNA)
11. Deoksinükleosit Trifosfat Seti (Dr. Zeydanlı)
12. Agaroz (Sigma)
13. Saf Etanol (Dr. Zeydanlı)
14. DNA izolasyonu, PCR ve elektroforez ile ilgili diğer kimyasal maddeler (Dr. Zeydanlı)
15. BstN I kesim enzimi (Genemark, Rusya)

III. Kullanılan Başlıca Cihazlar ve Teknik Malzemeler

1. Santrifüj (Hermle-Z300K)
2. Spektrofotometre (Eppendorf Biophotometer)
3. Hassas terazi (CAS)
4. Su banyoları (Nüve – ST402)
5. Otomatik pipetler (Eppendorf)
6. Buzdolabı (Indesit)
7. Jel görüntüleme cihazı (Biosens- SC805)
8. Yatay elektroforez tankı (EC-320 Minicell)
9. Derin donducu (Beko)
10. Vorteks (Boeco V1 plus)
11. Mikrodalga fırın (Arçelik)
12. Elektroforez (EC 250-90, E-C Apparatus Corporation)
13. Thermal cyclers (Applied Biosystems-GenAmp 9700)

Bu cihazlar araştırmanın yapıldığı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Laboratuvarı'nda bulunmaktadır.

IV. Yöntem

IV.A. DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan genotip tayinleri için -20°C 'de saklanan EDTA'lı tüplerden yaklaşık 2 cc'lik kan örneği alındı. DNA izolasyonu için 2

cc EDTA'lı kan, steril falkon tüpüne aktarıldı ve üzerine 1:3 oranında (6 cc) "lysis buffer" ilave edildi. Tüp, birkaç defa ters yüz çevrilerek iyi bir şekilde karıştırıldıktan sonra +4°C'de 15 dakika bekletildi. Oluşan nükleer pelleti çöktürmek için dakikada 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi ve oluşan süpernatant döküldü. Pellet yeniden süspansiyon edildi. İkinci bir yıkama için yine 6 ml "lysis buffer" eklendi ve 10 dk 1500 rpm'de santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve pellet tamamen süspansiyon edildi. Bundan sonraki aşamalarda Dr.Zeydanlı DNA izolasyon kiti prosedürü uygulandı. Süspansiyon olmuş örnek 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüp içine alınarak üzerine 500 µl solüsyon B ve 20 µl solüsyon A eklendi. Karışım vortekslenerek 42°C'de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üzerine 500 µl solüsyon C eklenip vortekslenerek 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Oluşan iki fazdan üstteki berrak faz alınarak temiz 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüpe konuldu. Üzerine 500 µl solüsyon D konuldu. 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan süpernatant atılarak üzerine 500 µl solüsyon E konulup 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılarak tüpler kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra 100 µl distile su eklenerek çalışılma zamanına kadar – 20°C'de saklandı.

IV.B. Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) Protokolü

PCR yöntemi, genomik DNA'nın sıcaklığın etkisiyle çift zincirinin tek zincir hale gelmesi sonrasında uygun sıcaklıkta ilgili primerlerin ilgili primer bölgesine yapışması ve DNA Taq polimeraz enzimi katalizörlüğünde ortamdaki dört deoksiniükleotid trifosfatın (adenin, guanin, sitozin, timin) yeni zincire eklenmesi sonucunda ilgili gen bölgelerin çoğaltılması temeline dayanmaktadır.

Bu çalışmada izole edilen DNA'larda FGFR4 genindeki Gly388Arg polimorfizmi belirlemek için PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi kullanılarak genotiplenme yapıldı. Bunun için PCR reaksiyonu karışımı hazırlandı. Yaklaşık 25 µl'lik PCR karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpünde aşağıdaki sıra ile karıştırıldı (Tablo-5).

Tablo-5: PCR reaksiyonu karışımı için kullanılan malzemeler ve miktarları.

1) dNTP (10 mM)	0,3 µL
2) 10x PCR Buffer (Magnezyumlu)	2,5 µL
3) 10 pmol/ml primer forward	1,0 µL
4) 10 pmol/ml primer reverse.....	1,0 µL
5) Distile su.....	16,0 µL
6) Genomik DNA.....	4,0 µL
7) Taq polimeraz enzimi (5 ünite/µl).....	0,2 µL

FGFR4 genindeki Gly388Arg polimorfizmi içeren 168 baz çiftlik bölgeyi çoğaltmak için F: 5'- GACCGCAGCAGCGCCCGAGGCCAG -3' ve R: 5'- AGAGGGAAGAGGGAGAGCTTCTG -3' primerleri kullanıldı (142).

Tablo-6: PCR Döngü Programı.

Kapak sıcaklığı, (cihaz tipine özel)	103°C
1)Başlangıç denatürasyonu	94°C.....5 dakika
2)Denatürasyon	94°C.....1 dakika
3) Annealing	55°C.....1 dakika
4) Extention.....	72°C.....1 dakika
5) Son extention...	72°C.....10 dakika
*2,3 ve 4 işlemler sırasıyla 35 siklus	

Tüplerde bulunan reaksiyon karışımı PCR yapılmak üzere PCR cihazına yerleştirildikten sonra belirlenen program uygulandı. FGFR4 genindeki Gly388Arg polimorfizmi için PCR döngü programı olarak tablo-6 belirtilen sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR işlemi PCR cihazında gerçekleştirildi.

IV.C. Jel Elektrophorez Protokolü

Agaroz Jel Elektrophorezi , DNA ve PCR ürünlerinin ayrılması ve tanımlanması için kullanılan standart metotlardan biridir. Bu çalışmada PCR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için %2'lik agaroz jel elektrophorezi uygulandı. %2'lik jel hazırlanması için 5 mL 10xTris-Borik Asit-EDTA (TBE)

solüsyonu 45 ml distile su ile beher içinde karıştırıldı. Karışımın içine 1 gr agaroz eklendi. Çözelti mikrodalga fırında "medium" ayarında agaroz çözününceye kadar ısıtıldı. Eriyen jel içine 5 µL etidyum bromid eklenerek karıştırıldı. Jel, elektroforez aparatına dökülerek soğumaya bırakıldı. Elektroforez tankı, 1xTBE ile doldurularak jel yürütme işlemine hazır hale getirildi. PCR ürünleri brom-fenol mavisi ile muamele edilerek agaroz jele yüklendi. 90-100V akımda 15 dk kadar yürütüldü.

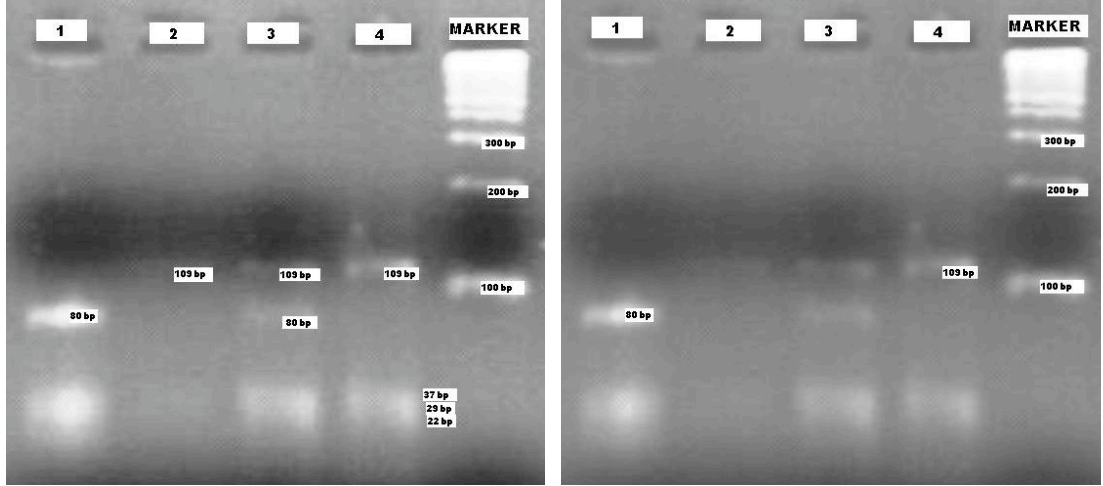
IV.D. Restriksiyon Enzim Kesimine Bırakılması

PCR reaksiyonu sonucu ürün elde edilenler genotip tayini için BstN I kesim enzimi kullanıldı. ,

0,2 ml'lik tüplere 10 µl hacimdeki PCR ürünü, 2 µl restriksiyon enzim bufferı, 8 µl distile su ve her birey için 5 ünite/µl BstN I enzimi olacak şekilde karışım hazırlandı. Karışım enzimin optimum çalışma sıcaklığı olan 55°C'de 14–16 saat inkübasyona bırakıldı. Restriksiyon enzim kesim sonuçları % 4'lük agaroz jelde değerlendirildi. Bu jel için 2 gr agaroz tartılıp 1XTBE solüsyonu ile 50 ml total hacme tamamlandı. Agaroz istenilen konsantrasyonda hazırlandıktan sonra mikrodalga fırında kaynatıldı. İçerisine 5 µl etidyum bromid ilave edildi. İyice karıştırıldıktan sonra jel aparatına döküldü. BstN I enzimi ile kesim yapılmış ürünlere brom-fenol mavisi ile muamele edilerek jele yüklendi. 90-100V akımda 15 dk kadar yürütüldü.

IV. E .Genotiplerin Belirlenmesi

Yürütülen ürünler ultraviyole ışığında değerlendirilmiştir. FGFR4 genine ait 168 bp'lik PCR ürününden 109 bp, 37 bp ve 22 bp üç ayrı ürün oluşursa Gly/Gly genotipi, 109 bp,80 bp, 37 bp, 29 bp ve 22 bp beş ayrı ürün oluşursa Arg/Gly genotipi ve 80 bp, 37 bp, 29 bp ve 22 bp şeklinde olursa ise Arg/Arg genotipi olarak belirlendi. FGFR4 genindeki Gly388Arg polimorfizminin agaroz jel görüntüsü şekil-3'de görülmektedir.



Şekil-3: FGFR4 genindeki Gly388Arg polimorfizmi PCR-RFLP ürünlerinin BstN I enzim kesimi sonrası %4 agaroz jeldeki görüntüsü. Her iki şekilde son kuyucuk 100 bp DNA ladder (Marker), 1 nolu kuyucuk Arg/Arg genotipine, 2 ve 4 nolu kuyucuklar Gly/Gly genotipine, 3 nolu kuyucuk ise Arg/Gly genotipine sahip bireyleri göstermektedir.

V. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama ve standart hata değerleri ile birlikte kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem için t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubu 115 erkek (%92.7), 9 kadın (%7.3) olmak üzere toplam 124 kişiden oluşmaktaydı. Hasta grubundaki olguların yaşları 24-84 arasında değişmekte olup, ortalama $59,45 \pm 0,94$ (ortalama \pm SS), median yaş 59 idi. Kontrol grubu ise 88 erkek (%88), 12 kadın (%12) toplam 100 kişiden oluşuyordu. Kontrol grubunun yaşları 20-87 arasında değişmekte olup, ortalama $58,48 \pm 1,42$ (ortalama \pm SS), median yaş 59 idi. Her iki grup arasında hastaların yaşları ve cinsiyetleri açısından anlamlı fark yoktu ($p_{yaş} = 0.568$, $p_{cinsiyet} = 0.226$) (Tablo-7, Tablo-8, Tablo-9).

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	<u>Hasta</u>	<u>Kontrol</u>	<u>p değeri</u>
Olgu sayısı	124	100	-
Cinsiyet (Kadın /Erkek)	9/115	12/88	0.226
Ortalama yaş	$59,45 \pm 0,94$	$58,48 \pm 1,42$	0.568

Değerler ortalama \pm standart hata olarak verildi.

Tablo-8: Çalışma grubunu oluşturan olguların genel bilgileri.

Sıra No	Hasta/ Kontrol	Genotip	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Metastaz
1	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	50	KHAK	VAR
2	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	80	YHK	YOK
3	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	61	ATB (KHDAK)	YOK
4	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	51	ATB (KHDAK)	VAR
5	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	38	YHK	YOK
6	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	53	YHK	YOK

7	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	59	A	VAR
8	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	45	ATB (KHDAK)	VAR
9	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	56	KHAK	YOK
10	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	75	A	VAR
11	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	56	KHAK	VAR
12	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	58	A	YOK
13	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	60	A	YOK
14	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	53	YHK	VAR
15	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	59	YHK	YOK
16	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	57	YHK	YOK
17	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	72	YHK	YOK
18	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	58	ATB (KHDAK)	VAR
19	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	63	ATB (KHDAK)	VAR
20	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	71	YHK	YOK
21	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	65	YHK	YOK
22	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	65	A	YOK
23	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	64	YHK	VAR
24	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	68	KHAK	VAR
25	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	61	A	VAR
26	HASTA	Gly/Gly	KADIN	59	ATB (KHDAK)	VAR
27	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	59	ATB (KHDAK)	YOK
28	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	54	A	VAR
29	HASTA	Gly/Arg	KADIN	52	A	VAR
30	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	76	YHK	YOK
31	HASTA	Arg/Arg	KADIN	48	YHK	VAR
32	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	50	A	VAR
33	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	45	A	VAR
34	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	62	YHK	YOK
35	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	73	YHK	YOK
36	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	63	KHAK	VAR
37	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	71	YHK	YOK

38	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	61	ATB (KHDAK)	VAR
39	HASTA	Gly/Gly	KADIN	71	A	VAR
40	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	41	A	VAR
41	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	84	YHK	VAR
42	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	54	BHK	VAR
43	HASTA	Gly/Arg	KADIN	60	A	YOK
44	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	56	A	YOK
45	HASTA	Gly/Arg	KADIN	43	A	VAR
46	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	72	YHK	YOK
47	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	63	YHK	VAR
48	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	65	ATB (KHDAK)	VAR
49	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	76	YHK	YOK
50	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	62	A	VAR
51	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	56	A	VAR
52	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	49	A	YOK
53	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	57	A	VAR
54	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	58	YHK	VAR
55	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	53	A	YOK
56	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	61	YHK	YOK
57	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	53	KHAK	VAR
58	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	41	A	VAR
59	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	71	A	VAR
60	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	55	ATB (KHDAK)	VAR
61	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	63	ATB (KHDAK)	YOK
62	HASTA	Gly/Gly	KADIN	44	A	VAR
63	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	67	ATB (KHDAK)	VAR
64	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	24	A	YOK
65	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	67	A	VAR
66	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	52	YHK	VAR
67	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	48	A	VAR
68	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	45	YHK	YOK

69	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	64	A	YOK
70	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	51	A	YOK
71	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	53	A	YOK
72	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	68	ATB (KHDAK)	VAR
73	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	76	KHAK	VAR
74	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	63	YHK	YOK
75	HASTA	Gly/Gly	KADIN	49	A	VAR
76	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	69	ATB (KHDAK)	VAR
77	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	76	KHAK	VAR
78	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	52	KHAK	VAR
79	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	49	KHAK	VAR
80	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	57	YHK	YOK
81	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	63	ATB (KHDAK)	VAR
82	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	80	A	VAR
83	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	46	KHAK	YOK
84	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	65	ATB (KHDAK)	YOK
85	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	45	ATB (KHDAK)	YOK
86	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	48	ATB (KHDAK)	YOK
87	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	43	YHK	VAR
88	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	66	A	YOK
89	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	57	YHK	YOK
90	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	75	ATB (KHDAK)	VAR
91	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	75	YHK	YOK
92	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	56	KHAK	YOK
93	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	67	YHK	YOK
94	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	55	A	VAR
95	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	56	KHAK	YOK
96	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	80	YHK	YOK
97	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	66	YHK	YOK
98	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	69	KHAK	YOK
99	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	54	A	VAR

100	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	54	ATB (KHDAK)	VAR
101	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	57	YHK	VAR
102	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	62	A	YOK
103	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	69	KHAK	YOK
104	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	59	YHK	VAR
105	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	52	A	VAR
106	HASTA	Arg/Arg	KADIN	67	A	YOK
107	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	62	KHAK	YOK
108	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	65	ATB (KHDAK)	YOK
109	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	61	A	VAR
110	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	62	YHK	YOK
111	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	45	KHAK	VAR
112	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	54	A	VAR
113	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	55	ATB (KHDAK)	VAR
114	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	72	A	YOK
115	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	59	A	VAR
116	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	76	ATB (KHDAK)	VAR
117	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	66	YHK	YOK
118	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	39	A	VAR
119	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	66	YHK	VAR
120	HASTA	Arg/Arg	ERKEK	70	YHK	VAR
121	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	51	A	VAR
122	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	51	YHK	VAR
123	HASTA	Gly/Gly	ERKEK	52	ATB (KHDAK)	YOK
124	HASTA	Gly/Arg	ERKEK	71	A	VAR

Gly: glisin, Arg: arjinin, KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri, KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, YHK: yassı hücreli karsinom, A: adenokarsinom, BHK: büyük hücreli karsinom, ATB: alt tipi belirlenemeyen

Tablo-9: Kontrol grubunu oluşturan olguların genel bilgileri.

Sıra No	Hasta/ Kontrol	Genotip	Cinsiyet	Yaş
1	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	38
2	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	74
3	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	79
4	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	58
5	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	87
6	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	60
7	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	64
8	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	60
9	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	68
10	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	40
11	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	60
12	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	54
13	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	62
14	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	48
15	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	74
16	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	72
17	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	66
18	KONTROL	Arg/Arg	ERKEK	55
19	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	45
20	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	78
21	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	51
22	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	61
23	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	47
24	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	55
25	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	62
26	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	48
27	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	68
28	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	77

29	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	57
30	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	29
31	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	50
32	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	39
33	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	40
34	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	55
35	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	65
36	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	44
37	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	41
38	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	29
39	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	47
40	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	39
41	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	41
42	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	69
43	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	80
44	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	71
45	KONTROL	Arg/Arg	ERKEK	65
46	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	68
47	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	51
48	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	20
49	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	54
50	KONTROL	Arg/Arg	ERKEK	53
51	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	59
52	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	75
53	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	56
54	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	75
55	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	44
56	KONTROL	Gly/Gly	KADIN	50
57	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	76
58	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	64
59	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	61

60	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	33
61	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	58
62	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	85
63	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	70
64	KONTROL	Gly/Arg	KADIN	86
65	KONTROL	Arg/Arg	ERKEK	73
66	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	46
67	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	40
68	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	48
69	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	57
70	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	65
71	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	69
72	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	55
73	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	66
74	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	48
75	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	68
76	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	57
77	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	39
78	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	48
79	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	53
80	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	80
81	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	80
82	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	84
83	KONTROL	Gly/Gly	KADIN	56
84	KONTROL	Gly/Gly	KADIN	69
85	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	52
86	KONTROL	Gly/Arg	KADIN	48
87	KONTROL	Gly/Gly	KADIN	68
88	KONTROL	Gly/Gly	KADIN	73
89	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	78
90	KONTROL	Gly/Gly	KADIN	60

91	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	69
92	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	30
93	KONTROL	Gly/Arg	KADIN	63
94	KONTROL	Arg/Arg	KADIN	66
95	KONTROL	Arg/Arg	ERKEK	67
96	KONTROL	Gly/Arg	KADIN	59
97	KONTROL	Gly/Arg	ERKEK	52
98	KONTROL	Gly/Gly	KADIN	51
99	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	61
100	KONTROL	Gly/Gly	ERKEK	40

Gly: glisin, Arg: arjinin

FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi incelendiğinde PAK grubunda 66 (%53,2) olguda Gly/Gly genotipi, 47 (%37,9) olguda Gly/Arg genotipi ve 11 (%8,9) olguda Arg/Arg genotipi mevcuttu. Kontrol grubunda ise 48 (%48,0) kişide Gly/Gly genotipi, 46 (%46,0) kişide Gly/Arg genotipi ve 6 (%6,0) kişi Arg/Arg genotipi saptandı. Genotip dağılımı açısından PAK grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı ($p = 0.412$) (Tablo-10).

Tablo-10: Hasta ve kontrol grubunun FGFR4 Gly388Arg genotiplerinin karşılaştırılması.

	<u>Hasta</u> <u>N(%)</u>	<u>Kontrol</u> <u>N(%)</u>	<u>p değeri</u>
Gly/Gly	66 (%53,2)	48 (%48,0)	>0,05
Gly/Arg	47 (%37,9)	46 (%46,0)	
Arg/Arg	11 (%8,9)	6 (%6,0)	

FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi için Gly allelinin sıklığı hasta grubunda %72,2, kontrol grubunda %71 olarak bulundu. Arg allel sıklığı hasta grubunda %27,8, kontrol grubunda ise %29 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında allel sıklığı açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (p=0.783) (Tablo-11).

Tablo-11: Hasta ve kontrol grubunda allel sıklığının dağılımı.

	<u>Hasta</u> %	<u>Kontrol</u> %	<u>p değeri</u>
Gly (%)allel sıklığı	72,2	71	>0,05
Arg (%)allel sıklığı	27,8	29	

22 (%17,7) PAK hastanın tanı anındaki yaşı ≤ 50 idi. Bu hastalarda Gly/Gly, Gly/Arg, Arg/Arg genotip dağılımı sırasıyla %50.0, %36.4, %13.6 olarak saptandı. 50 yaş ve altı PAK'lı hastaların FGFR4 Gly388Arg polimorfizm dağılımı, 50 yaş üstü PAK hastalar ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (p=0.686, p=0.403) (Tablo-12).

Tablo-12: 50 yaş ve altı, 50 yaş üstü PAK'lı grup ve kontrol grubunda FGFR4 Gly388Arg genotip dağılımı

	≤ 50 yaş PAK <u>N(%)</u>	> 50 yaş PAK <u>N(%)</u>	<i>kontrol</i> <u>N(%)</u>	<u>p değeri</u>
Gly/Gly	11 (%50.0)	55 (%53.9)	48 (%48.0)	>0,05
Gly/Arg	8 (%36.4)	39 (%38.2)	46 (%46,0)	
Arg/Arg	3 (%13.6)	8 (%7.8)	6 (%6,0)	

PAK olguların %44.4'ünde (55 olgu) metastaz saptanamazken, %55.6'sında (66 olgu) metastaz saptanmıştır. Metastaz saptanan grupla, metastaz saptanmayan grup FGFR4 Gly388Arg polimorfizm dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (p=0.786) (Tablo-13).

Tablo-13: Metastaz saptanan ve metastaz saptanmayan Primer akciğer kanserli grupta FGFR4 Gly388Arg genotip dağılımı

	metastaz var <u>N(%)</u>	metastaz yok <u>N(%)</u>	<u>p değeri</u>
Gly/Gly	35 (%50.7)	31 (%56.4)	>0,05
Gly/Arg	28 (%40.6)	19 (%34.5)	
Arg/Arg	6 (%8.7)	5 (%9.1)	

PAK'li olguların histopatolojik tanısında, 17 olgu (%13.8) KHAK, 107 olgu (%86.2) ise KHDAK olarak saptandı. KHDAK'lerin %41'i adenokarsinom, %36'sını YHK, %1'ini BHK oluştururken, %22'sinin tipi belirlenemedi.

KHAK ve KHDAK arasında FGFR4 Gly388Arg polimorfizm dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (p=0.294). Aynı zamanda KHAK, adenokarsinom ve YHK'da Gly/Gly, Gly/Arg, Arg/Arg genotiplerinin dağılımı açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (p=0.149, p=0.236, p=0.719) (Tablo-14).

Tablo-14: FGFR4 (Gly388Arg) genotiplerinin histopatolojik tanı grupları arasında dağılımın karşılaştırılması.

	KHAK <u>N(%)</u>	KHDAK <u>N(%)</u>				<u>p</u> <u>değeri</u>
		A	YHK	BHK	ATB (KHDAK)	
Gly/Gly	6 (%35)	22 (%50)	25 (%66)	-	13 (%54)	>0,05
Gly/Arg	9 (%53)	17 (%39)	10 (%26)	1	10 (%42)	
Arg/Arg	2 (%12)	5 (%11)	3 (%8)	-	1 (%4)	
Toplam	17 (%100)	44 (%100)	38 (%100)	1	24 (%100)	
		107				

KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri, KHDAK: küçük hücreli dışı akciğer kanseri, YHK: yassı hücreli karsinom, A: adenokarsinom, BHK: büyük hücreli karsinom, ATB: alt tipi belirlenemeyen.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin de %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (12). Tüm dünyada yaklaşık 1 milyon kişinin her yıl bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (143). Sağlık Bakanlığı'nın 1999 yılı verilerine göre, en sık görülen kanserler arasında akciğer kanseri erkeklerde %29.4 ile birinci sırada yer alırken, kadınlarda %4.07 ile altıncı sırada yer almaktadır (144). Akciğer kanserli vakaların %90'dan fazlası erkeklerde görülmektedir (145).

PAK'lerinin %15-25'ini KHAK oluşturmaktadır (4). KHAK lerin %10 kadarında histolojik alt tip belirmezken, %40-50'sini YHAK oluşturmaktadır (7-9).

Akciğer kanserinde en önemli etyolojik riski tütün kullanımıdır. Sigara kullananların %10-20'sinde akciğer kanseri gelişirken, akciğer kanseri olanların çok az bir kısmı sigara içmemektedir. Bu ilişki YHAK'lerinde diğer histolojik alt tiplere göre daha fazladır. Aynı zamanda pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak, akciğer kanser gelişme riskini %15-25 artırmaktadır (17-21).

Aile hikayesi pozitifliği birçok çalışmada ortaya konulmuştur. PAK riski beyaz erkeklere göre siyah erkeklerde daha fazla olmakla birlikte aynı risk artışı siyah kadın ve beyaz kadın arasında gösterilememiştir (32, 146).

FGFR ailesi hücre büyümesinde , farklılaşmasında, migrasyonunda, angiogenez ve tümörögenizde önemli rol oynar (147). Tirozin kinaz aktivitesine sahip 4 temel reseptörün (FGFR1-4) yanında son zamanlarda tirozin kinaz aktivesi olmayan ve tam fonksiyonu bilinmemekle birlikte negatif regülatör sinyalle ilişkili olduğu düşünülen FGFR5 izole edilmiştir (119). "Alternatif splicing" ile birçok izoformu oluşan FGFR reseptörleri böylelikle değişik ligandlara spesifite gösterir (115) (Tablo-4). FGFR4, FGFR3 ile birlikte akciğer gelişim sürecinde alveollerin oluşumunda rol oynar (148). FGFR4'e bağlanan FGF9 akciğer farklılaşmasında rol alırken, FGF18

akciğer alveollerin gelişiminde rol oynar. FGF19 sadece FGFR4'e bağlanır (138, 139, 149).

Kanser bir çok moleküler değişiklikler sonucu ortaya çıkar (150). Son yıllardaki yapılan çalışmalar hücre proliferasyonu, farklılaşması ve apoptoziste rol alan reseptör tirozin kinazlar (RTKs)'ın tümör oluşmasında rolünü daha iyi göstermiştir (151-152) Onkogenik aktivite gösteren HER2 geni ilk bulunan RTK'lardır (153).

Turner ve Grose'nin (154) yaptığı çalışmada FGFRs mutasyonları ile en fazla ilişkilendirilen kanser çeşidi mesane kanseridir. Mesane kanserlerinin %50'sinden fazlasında FGFR3 geninde mutasyon vardır. FGFR3 genindeki mutasyon bir çok kanser türünde (servikal kanser, multiple myelom, prostat kanser, spermasitik sminom, oral skuamöz hücreli kanser) tespit edilmiştir. FGFR2 mutasyonu endometrial kanserlerin %12 kadarında tesbit edilmiştir (153-156).

FGFR3 amplifikasyonu FGFR3 mutasyonunun aksine kanserlerde nadiren rastlanır. FGFR1 ve FGFR2 amplifikasyonu daha yaygın olarak görülür. Kötü prognozlu gastrik kanserlerin yaklaşık %10'unda FGFR2 amplifikasyonu görülür. Özellikle östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserlerin yaklaşık %10 kadarında FGFR1 amplifikasyonu görülür. FGFR1 amplifikasyonu aynı zamanda oral skuamöz hücreli kanser, over kanseri, mesane kanseri ve rabdomiyomsarkomda da bildirilmiştir (154, 157-159).

FGF sinyalinin onkogenezisteki ilişkisine güçlü bir kanıt da hematolojik malignensilerdeki FGFRs gen bölgelerini ilgilendiren kromozom translokasyonlarıdır. Birçok FGFR intragenik translokasyon tanımlanmıştır. Bunlardan biri multiple myelomların yaklaşık %15'inde görülen t(4;14) translokasyonudur. Bu translokasyonda FGFR3 geni bulunan 4p16.3 lokusu ile IGH ("immunoglobulin heavy chain") geni bulunan 14q32 lokusu füzyon oluşturur. FGFR3 translokasyonu multiple myelomda kötü prognozla ilişkilidir (160, 161).

Meme, pankreatik ve renal hücreli karsinomlarda FGFR4 ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (162, 163). Streit ve ark.

(164) kötü prognozlu baş ve boyun yassı hücreli karsinomların yüksek ekspresyonlu *FGFR4* Arg388 ile ilişkili olduğunu gösterdi.

FGFR genindeki polimorfizmlerle kanser ilişkisini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır. FGFR2 geninin 2. intronundaki SNP ("single nucleotide polymorphism")'nin, artmış meme kanseri riski ile ilişkisi bildirilmektedir. Bu polimorfizm heterozigot olduğunda 1.26 kat risk artışı görülürken, homozigot olduğunda risk artışı 1.63 kat olmaktadır (165).

Bange ve ark.'nın (136) yaptığı çalışmada meme kanseri gelişimi, tanı yaşı, tümör evresi ile *FGFR4* Gly388Arg polimorfizm arasında ilişki görülmezken, lenf nodu pozitif olan olgularda *FGFR4* Arg388 alleli ile rekürrens ve düşük sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu çalışma hastalık progresyonunda *FGFR4* Arg388 allelin dominant parametre olabileceğini düşündürdü. Bange ve ark. (136), agresif progresyon ve kötü prognoz gösteren kolon kanserli vakalarda *FGFR4* Arg388 allelin anlamlı derecede yüksek frekansta olduğunu gösterdi. Bu polimorfizm kanser hücrelerinin motilitesi, invazyonu ve kemoterapiye direnciyle ilişkili olabileceği öne sürüldü (134).

FGFR4 Gly388arg polimorfizmi ile akciğer kanser gelişim riski, akciğer kanseri evresi, sağkalımı, histopatolojik alt tipleri ile ilişkisini inceleyen çalışmalar vardır.

Spinola ve ark.'nın (131) 274 akciğer kanserli (adenokarsinom) olgu ve 401 kişilik kontrol grubuyla yaptığı çalışmada, *FGFR4* Gly388Arg genotip dağılımı ve allel frekansı açısından adenokarsinomlu grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadı. Hasta grubunda Gly/Gly, Gly/Arg ve Arg/Arg genotip dağılımları sırası ile %54, %38, %8 iken kontrol grubu arasında bu dağılım sırası ile %48, %42, %10 idi. Matakidou ve ark.'nın (141) yaptığı çalışmada ise akciğer kanserli hastalardaki bu genotip dağılımı Gly/Gly %51, Arg/Arg %40.7, Arg/Arg %7.8 idi.

Bizim çalışmamızda Gly/Gly, Gly/Arg ve Arg/Arg genotip dağılımları hasta grubunda %53.2, 37.9, %8.9 iken, kontrol grubunda bu dağılım sırasıyla %48.0, %46.0, %6.0 idi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında allel dağılımı ve allel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sasaki ve ark.'nın (162) yaptığı çalışmada, adenokarsinomlu ve adenokarsinom dışı akciğer kanseri diye ayırdığı toplam 274 kişilik iki hasta grubu arasında 388Gly ve 388Arg frekansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Matakidou ve ark.'nın (141) yaptığı çalışmada KHAK, KHDAK ve adenokarsinom grupları arasında FGFR4 Gly388Arg genotip dağılımı açısından ilişki saptanmadı.

Yaptığımız çalışmamızda KHAK ve KHDAK grupları arasında FGFR4 Gly388Arg genotip dağılımı açısından anlamlı ilişki saptamazken; adenokarsinom, YHK ve KHAK arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

FGFR4 Gly388Arg polimorfizminin akciğer kanseri evresi ile ilişkisine yönelik çelişkili yayınlar vardır. Spinola ve ark.'nın (131) akciğer kanserli (274 adenokarsinom ve 401 kontrol grubu) hastalarda yaptığı çalışmada evre I ve evre II-IV diye ayırdığı iki grubu FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi açısından karşılaştırdı. Evre II-IV grubu Gly/Arg ve Arg/Arg genotipleri ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Matakidou ve ark.'nın (141) İngiliz popülasyonunda akciğer kanserli (KHAK ve KHDAK) hastalarda yaptığı çalışmada ise FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi ile evreler arasında ilişki saptanmadı. Falvella ve ark.'nın (140) yaptığı çalışmalarda İtalyan popülasyonundan 541 adenokarsinomlu hastalar evre I ve evre II-IV diye gruplara ayırdı. Evre II-IV, evre I'e göre FGFR4 388arg polimorfizmi ile istatistiksel olarak anlamlı idi. Falvella ve ark.'nın (140) yaptığı başka bir çalışmada ise Norveç popülasyonundan 107 adenokarsinomlu hastalar ile 84 YHK'lu hastalar incelendi. FGFR4 Gly388arg polimorfizmi ile evreler arasında ilişki saptamadı.

Biz yaptığımız çalışmada hastaları metastaz olan ve olmayan diye inceledik. İki grup arasında FGFR4 Gly388arg polimorfizmi açısından anlamlı ilişki saptamadık.

Akciğer kanserlerin %5-10'unu 50 yaşın altında görmektedir (26). Bu kişilerde daha yaşlı hastalarla kıyaslandığında histolojik dağılımlarda ve genetik yatkınlıkta farklılık görülebilmektedir. 50 yaş ve altı akciğer kanserlerinde genetik komponentin daha fazla katkısının olduğunu düşündüren

çalışmalar vardır (27, 28). Broman ve ark.'nın (166) yaptığı çalışmada birinci derece akrabalarında 50 yaş ve altında akciğer kanseri olanlarda, akciğer kanser gelişme riskini yaklaşık 5 olarak bildirmiştir.

Sasaki ve ark. (162) yaptıkları çalışmada, 60 yaş ve altı akciğer kanserli hastalar ile 60 yaş üstü hastalar arasında FGFR4 Gly388Arg polimorfizm tipleri açısından ilişki saptamamıştır.

50 yaş ve altı akciğer kanserli hastalarda genetik eğilim daha fazla bildirildiği için hasta grubumuzu, 50 yaş ve altı, 50 yaş üstü gruplar olarak inceledik. Bu iki grup arasında Gly388Arg genotip dağılımı açısından ilişki saptamadık.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmamızda PAK'li olgular ile kontrol grubu arasında FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi açısından ilişki saptamazken KHAK, YHK ve adenokarsinom arasında da anlamlı ilişki saptamadık. Aynı zamanda erken yaş PAK'li vakalarda ve metastaz yapanlar ile metastaz yapmayanlar arasında FGFR4 Gly388Arg genotip dağılımını istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Literatürde FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi ve akciğer kanser evre ilişkisi arasında tutarsızlık vardır. Spinola ve ark. (131)'i ile Falvella ve ark.'nın (140) yaptığı çalışmada evre ve FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi arasında anlamlı ilişki saptanırken, Matakidou ve ark. (141) ve Falvella ve ark.'nın (140) diğer bir çalışmasında evre ve FGFR4 Gly388Arg polimorfizmi arasında ilişki saptanmamıştır. Literatüdeki bu tutarsız sonuçlar hastaların histopatolojik tip ve evrelerin dağılımındaki farklılıklardan, coğrafi farklılıktan kaynaklanan farklı gen-gen etkileşiminden, çalışmalardaki muhtemel yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlardan ve henüz bilinmeyen faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.

Bir genin allel sıklığı coğrafik olarak değişebilmektedir. Bu açıdan kontrol grubunda FGFR4 genindeki polimorfik Arg allel sıklığının saptanması Türkiye'deki allel sıklığının saptanması yönünden yapılacak çalışmalara katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007. *Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
2. Venmans BJW, Van BJM, Smit EF, Postmus PE, Sutedja TG. Outcome of bronchial carcinoma in situ. *Chest* 2000;117:1572-6.
3. Yesner R. Pathogenesis and pathology. *Clin Chest Med* 1993; 14: 17-27.
4. Fraser RS, Muller N, Colman N, et al. Pulmonary carcinoma. In: Fraser RS, Muller N, Colman N, Pare PD (eds). *Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999.1070-228.
5. Ebru D. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde tanı ve tedavi gecikmeleri ve bu gecikmelerin patolojik tümör evresine etkisi. (Uzmanlık Tezi) İstanbul: Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
6. Elif T, Benan Ç, Ali F, Banu S. Küçük hücreli akciğer kanseri evrelemesinde kemik iliği biyopsisi gerekli midir? *Solunum* 2007;9:24-6.
7. Tuba Ç, Ceyda A, İpek Ü, ve ark. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri başlangıç evrelemesinde klinik değerlendirme ve laboratuvar ilişkisi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi* 2010;24:001-013.
8. Gökhan Y, Ahmet Ü, Güven O, Serpil S, Hatice A. KHDAK nedeniyle cerrahi uygulanmış olgularımız: 5 yıllık deneyim. *Toraks Dergisi* 2004;5:13-9.
9. Ahmet SY, Haluk CC, Funda D, Nevin T, Mihriban O. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı (2216 olgunun analizi). *Toraks Dergisi* 2002;3:59-65.
10. Maryska LG, Janssen H, Coeberg JWW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001; 31: 123-37.
11. Spiro SG, Porter JC: Lung cancer-where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1166-96.
12. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
13. Prager D, Cameron R, Ford J, Figlin LA. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Bousey HA (eds). *Textbook of respiratory medicine*. 3th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. 1415- 45.
14. The Ministry of Health Department of Cancer Control. *Cancer Control Programme and Cancer Statistics in Turkey (1995-1999)*. Ankara: 2002. 135-61.

15. Köktürk N, Yeğın D, Çiftçi T ve ark. Akciğer kanserinde epidemiyoloji yıllar içinde değişiyor mu? *Toraks Dergisi* 2004; 5: 137- 42.
16. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savař Daire başkanlığı. Yayın no: 582, Ankara: 1997.
17. Dilek E, İsmail S, Recai E, Akın K, Meral G, Akciğer kanseri ve ailesel kanser hikayesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2009;57:251-8.
18. Wright GS, Gruidl ME. Early detection and prevention of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2000;12:143-8.
19. Capewell S, Sankaran R, Lamb D, McIntyre M, Sudlow MF. Lung cancer in lifelong non-smokers. *Edinburgh Lung Cancer Group. Thorax.* 1991;46:565-8.
20. Elizabeth THF, Pelayo C, Peggy R. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women *JAMA* 1994;271:1752-9.
21. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ.* 1997;315:980-8.
22. Omens GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta- Carotene and retinol efficacy trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1550.
23. Carr DT, Holoye PT. Bronchogenic carcinoma. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Bousey HA (eds). *Textbook of respiratory medicine.* 3th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2000. 1174-250.
24. Novotny TE, Warner KE, Kendrick JS, et al. Smoking by blacks and whites: Socioeconomic and demographic differences. *Am J Public Health* 1988;78:1187-9.
25. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-70.
26. Albert R, Thomas I, Katrin K, et al. Do genetic factors protect for early onset lung cancer? A case control study before the age of 50 years. *BMC Cancer* 2008;8:60-4.
27. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, Smith LJ. Lung cancer in young adults. *Chest* 1992; 102:1723-9.
28. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American country. *Chest* 1993; 104:1477-81.
29. Kern JA, MC Lennan G. Genetic and molecular changes of human lung cancer. In: Fishman AP (ed). *Fishman's pulmonary diseases and disorders.* New York: McGraw-Hill; 1998. 1695-705.
30. Samet J, Humble C, Pathac D, et al. Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:466-70.
31. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 535-42.
32. Ries LAGEM, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer statistics review, 1975-2001. eds Bethesda, Md: National Cancer Institute. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001. Accessibility verified May 25, 2005.

33. Kvale PA. Lung Cancer. ACCP pulmonary board review. Continuing medical education course syllabus. USA: 2002. 35-50.
34. Yılmaz U, Erdem T, Utkaner G, et al. Superior sulcus tumors: Retrospective analysis. 9th world Conference on Lung Cancer. September 11-15, Tokyo, Japan, 2000.
35. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al (eds). Lung cancer principle and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 521-34.
36. Çağırıcı U. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. Haydaroğlu A (editör). Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000. 165-73.
37. Olak J, Ferguson MK. Surgical treatment of second primary and metastatic lung cancer. In: Pass HI (ed). Lung cancer principles and practice. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. 730-41.
38. Kömürcüoğlu A, Kömürcüoğlu B, Konya A ve ark. Beyin metastazı semptomları ile ortaya çıkan akciğer kanserleri. Solunum Hastalıkları 2003; 14: 41-5.
39. Ahmet SY, Hüseyin H, Can Ö, Dursun T, Jale K. Beyin metastazı bulunan primer akciğer kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörler. Tuberkuloz ve Toraks Dergisi 2006; 54: 235-242.
40. Cildağ O, Zamani A, Celik P ve ark. Paraneoplastik sendromlar. In: Akkoclu A, Ozturk C; eds. Toraks Kitapları. Akciğer kanseri; multidisipliner yaklaşım. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1999;1:38-43.
41. Kubik A, Haerting J. Survival and mortality in a randomized study of lung cancer detection. Neoplasma 1990; 37: 467-75.
42. Osman E, Serhan T, Alper T, Sedat Z, Şükrü D, Göksel K, Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde mediastinal lenf nodu evrelemesinde pozitron emisyon tomografisinin yeri. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2007;15:133-8.
43. Venuta F, Rendina EA, Ciriaco P, et al. Computed tomography for preoperative assessment of T3 and T4 bronchogenic carcinoma. Eur J Cardio Thoracic Surg 1992; 6:238-41.
44. Bolleu E, Goei R, Hof Grootenboer BE, et al. Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status. Ann Thorac Surg 1994, 58:158-62.
45. Mehmet FA, Evre III B 64 küçük hücre dışı akciğer kanserli hastada eşzamanlı ve ardışık kemoradyoterapinin karşılaştırmalı yıllık cevap oranları (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hhastanesi; 2006.
46. Mauer AM, Masters GA, Haraf DJ, et al. A phase I study of docetaxel with concomitant thoracic radiation therapy. J Clin Oncol 1998; 16;159-64.
47. Sönmezoğlu K. Akciğer kanserlerinde FDG-PET uygulamaları. Tuberkuloz ve Toraks Dergisi 2005;53:94-112.
48. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions. JAMA 2001; 285:914-24.

49. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s-meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213:530-6.
50. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, et al. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med* 2004; 45: 2058-62.
51. Truong LD, Underwood RD, Greenberg SD et al. Diagnosis and typing of lung carcinomas by cytopathologic methods: a review of 108 cases. *Acta Cytol* 1985;29:379-84.
52. Cataluna JJS, Perpina M, Greses JV et al. Cell type accuracy of bronchial biopsy specimens in primary lung cancer. *Chest* 1996;109:1199-203.
53. Ilgaz D, Hatice CD, Hakan İ. Akciğer kanseri evrelemesinde mediastinoskopinin rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2008;16:29-32.
54. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 2002; 69: 207-10.
55. Ginsberg RJ, Port JL. Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH et al (eds). *Lung cancer principles and practice*. Philadelphia: Lippicott Williams& Wilkins; 2000. 682-93.
56. Tonato M. Final report of the adjuvant lung project Italy (ALPI): An Italian/EORTC-LCC randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected NSCLC. 38th ann meeting of ASCO May 18-21, Orlando, Florida, 2002: Abstract 1157.
57. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 628-38.
58. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
59. Depierre A, Westeel V. Overview of the role of neoadjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer *Semin Oncol* 2001; 28(4 S14): 29-36.
60. Pass HI, Pogrebniak HW, Steinberg SM, et al. Randomized trail of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 992-8.
61. Rosell R, Codina JG, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year asesment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 47: 7-14.
62. Sause W, Kolesar P, Taylor S et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000; 117: 358-64.
63. Brahmer JR, Ettinger DS. Carboplatin in the treatment of small cell lung cancer. *Oncologist* 1998; 3: 143-54.

64. Murray N, Coy P, Pater JL et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-44.
65. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.
66. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, et al. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicentre study. *Ann Thorac Surg* 1997;63:944-50.
67. Rens MTM, Riviere AB, Elbers HRJ, et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000;117:374-9.
68. Turrisi A, Kim K, Blum, et al. Twice daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited stage small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide *N Engl J Med* 1999; 340: 265-71.
69. Harpole DA, Herndon JE, Joung WG, et al. Stage I nonsmall cell lung cancer: a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76:787-96.
70. Sullivan FJ. Palliative radiotherapy. In: Pass HI (ed). *Lung cancer principles and practice*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. 1006-26.
71. Gail MH, Eagan RT, Feid R et al. Prognostic factors in patients with resected stage I nonsmall cell lung cancer: a report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54:1802-13.
72. Jong HP, Shim YM, Baek HJ. Postoperative adjuvant therapy for stage II non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1821-6.
73. Nackaerts K, Brambilla E, van Zandwijk N, Bromen K, Diederich S, Hirsch FR, Huber RM, Ninane V, Leo F, Thiberville L and the other coworkers of working group 1. early detection and prevention of lung cancer. *Eur Respir Rev* 2002; 12:122-30.
74. Kubik A, Parkin DM, Khlát M, Erken J, Polak J, Adamec M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial of population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45:26-33.
75. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected non-small cell lung cancer. *Cancer* 1999;86:1976-84.
76. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1759-64.
77. Işıtmangil T, Balkanlı K. Akciğer kanserinin evrelendirmesi. Yüksel M, Kalaycı G (editörler). *Göğüs cerrahisi*. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. 161-202.

78. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest* 1986;89:225.
79. Goldstraw P. E05; IASLC staging project: The IASLC lung cancer staging project; the history. Presented at the 12th World Conference on Lung Cancer; September 2-6, 2007; Seoul, Korea. *J Thorac Oncol* 2007; 2:S226-7.
80. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:706-14.
81. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
82. Schiller JH. Current standards of care in small-cell and non-small-cell lung cancer. *Oncology* 2001; 61: 3-13.
83. Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, et al. Patterns of brain metastasis in lung cancer. *Oncol Rep* 2001; 8: 781-3.
84. Bonette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001; 119: 1469-75.
85. Moğulkoc N. Akciğer kanserlerinin semptomları, bulguları. In: Haydaroğlu A; ed Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2000: 57-76.
86. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer: A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:225-30.
87. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax* 1994;49:14-9.
88. Lacasse Y, Bucher HC, Wong E, et al. "Incomplete resection" in nonsmall cell lung cancer: need for a new definition. *Ann Thorac Surg* 1998;65:220-6.
89. Gilbert S, Reid KR, Lam MY, et al. Who should follow up lung cancer patients after operation? *Ann Thorac Surg* 2000;69:1696-700.
90. Lecture GFF. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. *Chest* 1996;109 (Suppl): 14S-9S.
91. Minna JD. The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* 1993;103:445S-56.
92. Wu X, Yu H, Amos CI, et al. Joint effect of insulin-like growth factors and mutagen sensitivity in lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:737-43.
93. Amos CI, Xu W, Spitz MR. Is there a genetic basis for lung cancer susceptibility? *Recent Results Cancer Res* 1999;151:3-12.
94. Field JK. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular-pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E (eds). *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York: Marcel Dekker Inc; 1999. 287-302.

95. Jacobson DR. Ras mutations in lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E (eds). Lung tumors fundamental biology and clinical management. New York: Marcel Dekker Inc; 1999. 139-56.
96. Roth JA. Molecular events in lung cancer. Lung Cancer 1994; 10 (Suppl 1):3s-15s.
97. Yakut T, Egeli U, Gebitekin C. Investigation of c-myc and p53 gene alterations in the tumor and surgical borderline tissues of NSCLC and effects on clinicopathologic behavior: by the FISH technique. Lung 2003;181:245-58.
98. Yakut T, Schulten HJ, Demir A, et al. Assessment of molecular events in squamous and non-squamous cell lung carcinoma. Lung Cancer 2006;54:293-301.
99. Mabry M. Activating oncogenes in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA (eds). Biology of lung cancer. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. 391-412.
100. Levin WJ, Casey G, Ramos JC, et al. Tumor suppressor and immediate early transcription factor genes in nonsmall cell lung cancer. Chest 1994;106 (Suppl):372S-76S.
101. Groeger AM, Esposito V, Mueller MR, et al. Advances in the understanding of lung cancer. Anticancer Res 1997;17:2519-22.
102. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H, Nakayama H.
103. Fang D, Zhang D, Guojun H. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: A retrospective analysis of 1905 cases. Ann Thorac Surg 2001;72:1155-9.
104. Perez-Soler R, Mendelson J. Growth factor receptors as a target for therapy. In: Roth JA, Cox JD, Hong WK (eds). Lung cancer. 2nd edition. Blackwell Science Inc; 1998. 309-41.
105. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. J Clin Oncol 2008; 26: 1472-8.
106. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. Drugs 2000;60 (Suppl 1):15-23.
107. HUGO Gene Nomenclature Database [<http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>] This database contains nomenclature and mapping information for human genes.
108. Cytokine Family cDNA Database [<http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/FGF/FGF.html>] This database contains nomenclature and mapping information for the FGF family.
109. LocusLink [<http://ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/>] This database contains updated mapping information for the FGF family with links to a variety of other databases.
110. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. Biochem Biophys Res Commun 2000; 277:494-8.

111. Kelley MJ, Pech M, Seuanez HN, Rubin JS, O'Brien SJ, Aaronson SA. Emergence of the keratinocyte growth factor multigene family during the great ape radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:9287-9291.
112. Grose R, Fantl V, Werner S, et al. The role of fibroblast growth factor receptor 2b in skin homeostasis and cancer development. *EMBO J*. 2007;26:1268-78.
113. Martin GR. The roles of FGFs in the early development of vertebrate limbs. *Genes Dev* 1998;12:1571-86.
114. Tekin M, Hişmi BO, Fitoz S et al. Homozygous mutations in fibroblast growth factor 3 are associated with a new form of syndromic deafness characterized by inner ear agenesis, microtia, and microdontia. *Am J Hum Genet* 2007;80:338-44.
115. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J, Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:139-49.
116. David MO, Nobuyugi I, Fibroblast growth factors. *Genome Biology* 2001;2:3005-7.
117. Sleeman M, Fraser J, McDonald M, Yuan S, White D, Grandison P, Kumble K, Watson JD, Murison JG. Identification of a new fibroblast growth factor receptor, FGFR5. *Gene* 2001;271:171-82.
118. Lee PL, Johnson DE, Cousens LS, Fried VA, Williams LT. Purification and complementary DNA cloning of a receptor for basic fibroblast growth factor. *Science* 1989;245:57-60.
119. Wiedemann, M, Trueb, B. Characterization of a novel protein (FGFRL1) from human cartilage related to FGF receptors. *Genomics* 2000;69:275-9.
120. Johnson DE, Lee PL, Lu J, Williams LT. Diverse forms of a receptor for acidic and basic fibroblast growth factors. *Mol Cell Biol* 1990;10:4728-36.
121. McKeenan WL, Wang F, Kan M: The heparan sulfate-fibroblast growth factor family: diversity of structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;59:135-76.
122. Miki T, Bottaro DP, Fleming TP, Smith CL, Burgess WH, Chan AM, Aaronson SA. Determination of ligand-binding specificity by alternative splicing: two distinct growth factor receptors encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:246-50.
123. Yan G, Fukabori Y, McBride G, Nikolaropoulos S, McKeenan WL. Exon switching and activation of stromal and embryonic fibroblast growth factor (FGF)-FGF receptor genes in prostate epithelial cells accompany stromal independence and malignancy. *Mol Cell Biol* 1993, 13:4513-22.
124. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001; 2:Reviews3005.
125. Murono EP, Washburn AL, Goforth DP, Wu N. Biphasic effect of basic fibroblast growth factor on 125I-human chorionic gonadotropin binding to cultured immature Leydig cells. *Mol Cell Endocrinol* 1993;92:121-6.

126. Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, McEwen DG, MacArthur CA, Coulier F, Gao G, Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem* 1996;271:15292–7.
127. Robinson ML, MacMillan-Crow LA, Thompson JA, Overbeek PA. Expression of a truncated FGF receptor results in defective lens development in transgenic mice. *Development* 1995;121:3959–67.
128. Moscatelli D. High and low affinity binding sites for basic fibroblast growth factor on cultured cells: absence of a role for low affinity binding in the stimulation of plasminogen activator production by bovine capillary endothelial cells. *J Cell Physiol* 1987;131:123-30.
129. Ornitz DM, Yayon A, Flanagan JG, Svahn CM, Levi E, Leder P. Heparin is required for cell-free binding of basic fibroblast growth factor to a soluble receptor and for mitogenesis in whole cells. *Mol Cell Biol* 1992;12:240-7.
130. Harmer NJ, Ilag LL, Mulloy B, et al. Towards a resolution of the stoichiometry of the fibroblast growth factor (FGF)-FGF receptor-heparin complex. *J Mol Biol* 2004;339: 821–34.
131. Monica S, Vera L, Carmen P. Functional FGFR4 Gly388Arg Polymorphism Predicts Prognosis in Lung Adenocarcinoma Patients. *J Clin Oncol* 23:7307-11.
132. Armstrong E, Partanen J, Cannizzaro L, Huebner K, Alitalo K. Localization of the fibroblast growth factor receptor-4 gene to chromosome region 5q33-qter. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;4:94-8.
133. Kostrzewa M, Müller U. Genomic structure and complete sequence of the human FGFR4 gene. *Mamm Genome* 1998;9:131-5.
134. Bange J, Prechtel D, Cheburkin Y, et al. Cancer progression and tumor cell motility are associated with the FGFR4 Arg388 allele. *Cancer Res* 2002;62: 840-7.
135. Thusbas C, Nahrig J, Streit S, et al. FGFR4 Arg388 allele is associated with resistance to adjuvant therapy in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 3747-55.
136. Johannes B, Dieter P, Yuri C, et al. Cancer Progression and Tumor Cell Motility Are Associated with the FGFR4 Arg388 Allele *Cancer Res*. 2002;62, 840–7.
137. Burke D, Wilkes D, Blundell TL Malcolm S. Fibroblast growth factor receptors: lessons from the genes. *Trends Biochem Sci* 1998;23:59-62.
138. Colvin JS, White AC, Pratt SJ, Ornitz DM. Lung hypoplasia and neonatal death in Fgf9-null mice identify this gene as an essential regulator of lung mesenchyme. *Development* 2001;128:2095–106.
139. Usui H, Shibayama M, Ohbayashi N, Konishi M, Takada S, Itoh N. Fgf18 is required for embryonic lung alveolar development. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:887–92.
140. Felicia SF, Elisa F, Antonella G, et al. FGFR4 Gly388Arg polymorphism may affect the clinical stage of patients with lung cancer by modulating the transcriptional profile of normal lung. *Int. J. Cancer* 2009;124:2880–5.

141. Matakidou A, Galta R, Rudd MF, et al. Further observations on the relationship between the FGFR4 Gly388Arg polymorphism and lung cancer prognosis. *Br J Cancer* 2007;96:1904 –7.
142. Ho CK, Anwar S, Nanda J, Habib FK. FGFR4 Gly388Arg polymorphism and prostate cancer risk in Scottish men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:94-6.
143. Carney DN. Lung cancer: time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002; 346:126-7.
144. Şevket Ö, Serhat F, Oğuz U, Atilla GA, Levent E. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarımızın epidemiyolojik ve klinik özellikleri. *Solunum Hastalıkları* 2007; 18: 47-52.
145. Yılmaz A, Özvaran K, Unutmaz S. Akciğer kanserli olgularda tümör tipi dağılımı ve bazı epidemiyolojik özellikler değişiyor mu? (1992-1998) *Toraks Dergisi* 2001; 2: 2- 8.
146. Rooney A. Family history reveals lung-cancer risk. *Lancet Oncol* 2003; 4: 267-71
147. Risse EKJ, Vooijs GP, van't Hof MA. Diagnostis significance of severe dysplasia in sputum cytology. *Acta Cytol* 1988; 32: 629-34.
148. Weinstein M, Xu X, Ohyama K, Deng CX. FGFR-3 and FGFR-4 function cooperatively to direct alveogenesis in the murine lung. *Development* 1998;125:3615–23.
149. Xie MH, Holcomb I, Deuel B, et al. FGF-19, a novel fibroblast growth factor with unique specificity for FGFR4. *Cytokine* 1999;11:729–35.
150. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100: 57–70.
151. Kolibaba KS, Druker BJ. Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 1997;1333:217–248.
152. Patarca R. Protein phosphorylation and dephosphorylation in physiologic and oncologic processes. *Crit Rev Oncog* 1996;7:343–432.
153. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–182.
154. Nicholas T, Richard G. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:116-29.
155. Zhang Y, Hiraishi Y, Wang H, et al. Constitutive activating mutation of the FGFR3b in oral squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2005;117:166–8.
156. Rosty C, Aubriot MH, Cappellen D et al. Clinical and biological characteristics of cervical neoplasias with FGFR3 mutation. *Mol Cancer* 2005;4:15.
157. Nord H, Segersten U, Sandgren J Nord, H. et al. Focal amplifications are associated with high-grade and recurrences in stage Ta bladder carcinoma. *Int J Cancer*. 2010;15:1390-402.
158. Kunii K, Davis L, Gorenstein J, Hatch H et al. FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. *Cancer Res* 2008;68:2340–8.

159. Jacquemier J, Adelaide J, Parc P, et al. Expression of the FGFR1 gene in human breast-carcinoma cells. *Int J Cancer* 1994;59:373–8.
160. Avet-Loiseau H, Facon T, Daviet A, et al. 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Intergroupe Francophone du Myelome. Cancer Res* 1999;59:4546–50.
161. Chesi M, Nardini E, Brents LA, et al. Frequent translocation t(4;14) (p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet* 1997;16:260–4.
162. Hidefumi S, Katsuhiko O, Osamu K, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 mutation and polymorphism in Japanese lung cancer. *Oncology Reports* 2008;20:1125-30.
163. Jaakkola S, Salmikangas P, Nylund S, et al: Amplification of fgfr4 gene in human breast and gynecological cancers. *Int J Cancer* 1993;54:378-82.
164. Streit S, Bange J, Fichtner A, et al. Involvement of the FGFR4 Arg388 allele in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2004;111:213-7.
165. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087–93.
166. Katja B, Hermann P, Ingeborg J, Wolfgang A, Karl HJ. Aggregation of lung cancer in families: Results from a population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;152:497-505.

TTGTGTCCCCGCTGCTGCTCATCTGATCACTGAGAAGAGGAGGCTGTGTGGGAACACAC
GGTCAATTCAGGGGCTTCCCCTGCCCTCCAGCACCCCTACTGGACACACCCCCAGCGCAT
GGAGAAGAAACTGCAATGCACTGACCTGCGGGGAACACCGTCAAAGTCCCGCTGTCAGCTGC
AGGCAACCCACGCCACCATCCGCTGGCTTAAGGATGGACAGGCTTTTCATGGGGAGAA
CCGCAATGGAGGCATTCCGGTGTAGTCTCTGGGTTCCAAGACCGTCTGCTCCCCATTTTC
ATTCCTTACATCAGTCCCCTCATACTACAGCATACTATAAATCAATCGAATGAGTGAA
GGGATGGGGGGCCCGAAGGAGCCCTGGACTGTGGACCTGGGCAGCTCTGGTTCCCT
TCTGTACTCTGTGGCAAGTGACTTAACCTCTCAGCCTCAGCACTCCATTTGTAAAGGG
AGAAGAATCACTGACTGGTGGTCTGCATAAGCCTTAGCATCTCATCGCTTGTATGAGAC
CTGCAGGGTCCGCTCCATGCTGTATGAGGCAACTGAGTCTCAGAGAAGGCAAGGGTTG
GCTCAAAGTAGCACAGCTAGGGAGAGGGAGAGCTAAAATTTCAAAGGCTCAAACCAAGG
CTCAAGCGCCCTGGGGAGCCTACTCCTTTGTGCCATAGTCTTGGCCTGGGCTGATGTT
CTCAGGGCTAGAGAGCTTGACAAGAGCCTGTGGCAGGATGAGGATCTAGCCTCTGG
TCCTCTGGCCCTTGGTGGACATGGTCCGGTGGTCCCGGACACTCTCTGCTGCAGC
TGCGCCATCAGCATGGAGTCTCGTGTAGGAGAGCGTGGTGCCTCGGACCGCGGCACAT
ACACCTGCCTGGTAGAGAAGCGTGTGGGCAGCATCCGCTATAACTACTCTGTAGATGTGC
TGGGTGAGCGGGGCTGGGAACAGGGGAGGCTGACCCATTTGGGCTCAGTTGTGCC
TCTTGGTGGGGTCTAGTCTGGCAGGAGGATGGACTCAGATGAGTCAGGCAGCTTGGTGA
GCAGGTGGTTCAGGGGAAAGCACAGGGGTTAGTGTGGGGCTGGAGGAGCAGAGGCTGGCC
AAGAGGAAAAACAAGAAGGACATCCAGGCAGAGGGCGACCCCGAGCGGAGGGCTGAGT
ATAACAACCGCCCTGCACCTGACAGGCGCAGCATATTCGTAGGGGCTGGCGTTTATATGGGG
AGCCAGGTGGTGGAGGGTTTGAATGCTAGGCTGAGATGTTGCTTGCACCCGAAGCAAT
AGGGACCCAGGGAGGTTTAAAGCAGGTAAGCAGGAGACAGCAAGAAGTGCAGAAAG
TCCCTCCCTTGAACCTTGAGGAAGGCTGGAGGGAGGCAACAGGGTGTCTATGGGTGCC
GGTGTCCAGGGTGTACTGTCTGCCCGGCTCCCAAGCGGTCCCGGACCGGCTTATGTC
CGAGGCGGGCTCCCGGCAACACACAGCGCTGGTGGGCAGCGACGTGGAGCTGTGTG
CAAGGTGTACAGCGATGCCAGCCACATCCAGTGGCTGAAGCAGATCGTCATCAACGG
CAGCAGCTTCGGAGCGCAGGTTTCCCCTATGTGCAAGTCTAAAGTAAAGGTTGACCC
CTGCTGCAGCCTGGGCCCCATTCTTCTCCACCTTGGGTTGGGGGGCTCCCGAGCTTCCC
TGTGGCCACAGTGTGGCCCCAGGCTCTGTGACCCAGAGCATGTCCCCACCCAG
ACTGCAGACATCAATAGCTCAGAGGTGGAGGTCCTGTACCTGCGGAACGTGTGAGCCGAG
GACGCAGGGCAGTACACCTGCCTCGCAGGCAATCCATCGGCCCTCTCTACCAGTCTGCC
TGGCTCACGGTGTGCCAGGTGAGCACCTGAAGGGCAGGAGATGCTGCGAGATGCCCT
CTGGGCCAGCAGTGGGGGCTGTGGCCTGTGGTGGTCACTCTGTTGGCTGTGGGGT
CTGGCTGGGGGCGAGTGTGGGATTTGGGTTGAGCTGTATGACAGCCCTCTGTGTG
CTCTCCACAGTGGCCGTCCATGTGACCGTCTGCTGAGGTGTGGGTGCCCTGGGACTGGC
ATAACTACAGTTCCTCCGTGTGTGTCACATATGTTGGGAGCTGGGAGGACTGAGT
TAGGGTGCAGGGGCGAGTGTGGGATTTGGGTTGAGCTGTATGACAGCCCTCTGTG
GTGCGAGGGCAGAGGAGGACCCACATGGACCCAGCAGCGCCGAGGCCAGGTATACGG
ACATCATCTGTACCGCTCGGGCTCCCTGGCCTTGGCTGTGCTCCTGCTGTGGCCGGG
TGTATCGAGGGCAGCGCTCCACGGCCGGCACCCCGCCCGCCGACCTGTGCAGAAAG
TCTCCGCTTCCCTCTGGCCGACAGGTAAGTGGGCGCATCCCCACCTCATATGTGACAG
CCTGACTCCAGCAGGAGAAACCAAGTCTCCACTTTGCAAGTCTCCTGGAGTCAGGCTC
TTCGGCAAGTCAAGCTCATCCCTGGTACGAGGCGTGGCTCTCTCCTCAGCGGCCCCG
CTTGTCTCGCGGCTCGTGTAGTCTACCTCTCGACCCACTATGGGAGTTCCCCCG
GGACAGTGTGCTGAGCTGTGTGGGGCAGGGACCGGGCGCGGGTTGAGCCCGCCCT
CCGACGGAGTGAATCGGAGGCTGAGGCTGGACTTTCTCCATCTCCAGGCTGGTGTGG
GAAGCCCTTAGGCGAGGGCTGCTTTGGCCAGGTAGTACGTGCAGAGGCTTTGGCATGGA
CCCTGCCCGGCTGACCAAGCCAGCACTGTGGCCGTCAAGATGCTCAAAGGTGAGTGTG
CCCGTTGGTGGTGCACACCTGTAACGCCAGCACTTAGGAGGCTGAGGTTGGAGGATGATC
CGCTTGAATCCAGAAATTCGAGGCCAGCCTGGGCAACATGGCAAGACTTCACTCTACAA
AAAAAAAATAAGAAAATAGTTGGGTGGTGGTGTGTGCTTTAGTCTCAGTTACTAGG
GAGGCTGAGGCAGGAGGATCCCTTGAATCCAGGAGTTGGAGGTTGAGGGAGCCATGATC
AGCCACTGTATTCAGCCTGGGCAACACAGTGAAGCCCTATCTGAAAAAATAAATAAAT
AAATAAAAATAAAGGTGAACGTGGCAGCCTGGAGGAGGTGCTATGGCATTTGGACTAAT
AGAAGGGGCTCACGGTGCACCAAGGTGAGCCCTGGAGCTGGGAGAGGCTGTGGGATCCA
CCCTTAAACCTGCAATTCACCTCTGCTCCTGACCCCTGGCAAGTGAATCTGAGCCTCAGT
TTTCCCTTGTGCATATGGGGTAGATAACAGTCCCTACTCCCAGCCCAAGGATTTGGAA
AGTGCCTGGCTCATAGTCAAGGCTCAATAAATCTTACCCTGGGGTGTATGATGATGAGA
AGAATTTGTGTGACAGGCTTGTATCTGTGTCAGCATTAGTCTGTGTGAGCTTTGACT
TCACATCTCTGTGACGCTCAGAGCCCTTACCTCCTTCCCTATGGTTCCCCCAGAC
ACACCCCTCAGCCTCCCTTGGACCCCTCCCTAGGCTTGCACCCACCTCCACTGCTGTAGGA
GGACAGCCCTCTGCTGTGACCCAGGCCAGCCCGGGGTGCTTGTGTTGGGACTCCTG
CACCCACCCATCAGGCGCTCTCCTTGCAGTTCACCCAGCCCTCTGCAAGAATGGCCTC
CACTGCTTCTGCTCCTCCCTCCTCTACACAGCTGGGGCCACCTGGTGTCCCTGG
GAGGACGGGATGAGAAATGCACATTTGTGCTTGGCCAGGGCCACAGGTGACCCCGC
GGGCTCAGCCAGAGAAGCCAAAGCAGCCTTCTTCCCAAGCTCCCGGCTGCACCCGGCT
GCCCGCAGCTCCCTGAATTCAGGCGAGTTGGAAGCCAGGCGCTGGTCAAACAGACCCC
AGGGCCAGCCTGCTTTCCGACCCAGAAAGTCTGACCCCATGCGGGGACTACCGCTGA
CCCTCAGCGGCGAGCTTCTTCTTCTTCTGCTCCGAGCTTCTCCCTCTCTCTGT
GTCTGGGCTGCCGCTGGAAGGCTGCCTCTTAGATCCTTGATACAGTTGCATCCTTG
CAACTGCTGTGACAGGCGGGTGTGACCCACTGCTCTGTTTCCCAAGACGAACCTGAG
GTTCAGAGACGCTTAGGAGACTTTTTCAAGGCACACAGCCTAGCAAGGATTCAGCCCTAG
ACCTACGTAGCCCTGGTCCAGTGTCTTGTCTGCACCTGCCTCTGCATGCTCCCTCGT
CGAGTTGGAGGGCAGCCTCTTACCCCGTCTGCTGCCCTTACAGACAACCCCTGTGACAA
GGACCTGGCCGAGCTGGTCTCGGAGATGGAGGTGATGAAGCTGATCGGCCGACACAAGAA
CATCATCAACCTGCTTGGTGTCTGCACCCAGGAAGTGGGGCCGAGGCGGGGCTGGCTGC
ACGGGCGGTTAGGGTGCAGAGCCAAAGCTTTGGCAGCCTCTCCACGCTCCCTCCACTCCC
TCTGAGGGCCCTGTACTGTATCTGTGGAGTGCAGCCGCAAGGGAACCTGCGGGAGTCT
CTGGGGCCCGGCGCCCCAGGCCCGACCTCAGCCCGACGGTCTCGGAGCAGTGAG
GGGCGCTCTCTTCCAGTCTGGTCTCTGCGCCTACAGGTTGGCCGAGGATCGAG
TATCTGGAGTCCCGAAGGTACAGGCGTAGGCTCTGAGCCCTCTCAGTCTCTCCAGC
TCCACTCTCAGGCTGTGGCATCAATGTCCGACTTCTCCCTCTGCTTTTTTTCATG
ACCCACCTCAGTGTCCCAGGATTCACGCTTCTCAGATTCCCACTGTTCTCTCACC

TEŞEKKÜR

Tıbbi Genetik uzmanlık eğitimim boyunca yetiŐmemde emeği olan, bilgi ve tecrübelerinden daima faydalandığım baŐta tez danıŐmanım Doç. Dr. Tahsin YAKUT olmak üzere değerli hocam Yard. Doç. Dr. Tuna GÜLTEN'e; tez çalıŐmasının yürütülmesinde desteklerinden dolayı tez sorumlu araŐtırmacısı Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Türkan EVRENSEL'e; birlikte çalıŐmaktan büyük keyif aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni yetiŐtirip bugünlere getiren sevgili aileme, bana her zaman destek olan değerli eŐim Sıdıka TÜRE ve bitanecik kızım Fatma Belinay TÜRE'ye teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

23.02.1981 tarihinde Kırşehir’de doğdum. İlköğrenimimi Kırşehir Boztepe İstiklal İlkokulu’nda; orta öğrenimimi Boztepe Lisesi’nde (orta kısım); lise öğrenimimi Kırşehir Anadolu Öğretmen Lisesi’nde tamamladım. 1999 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım. 2005 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. 2005-2006 yıllarında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü’nde, 9 Kasım 2006 – 16 Şubat 2009 tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümünde çalıştım. 25 Haziran 2009 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıbbi Genetik Bölümü’ne araştırma görevlisi olarak başladım. Halen burada araştırma görevlisi olarak devam etmekteyim.