

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI**

**TÜRK POPÜLASYONUNDA ŞİZOFRENİ ve AKCİĞER KANSERLİ
HASTALAR ARASINDA p53 GEN POLİMORFİZM
FARKLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

ÜLKÜ ÖZBEY

ELAZIĞ-2007

TEŞEKKÜR

“Popülasyonunda Şizofreni ve Akciğer Kanseri Hastaları Arasında p53 Gen Polimorfizm Farklılıklarının Araştırılması” isimli doktora tezimin hazırlanmasında ve akademik eğitimimde emek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Halit ELYAS’a ve danışman hocam Yrd.Doç. Dr. Hüseyin YÜCE’ye, çalışmalarım esnasında sahip oldukları bilimsel ve teknik olanaklardan yararlanmamı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKUL’a, vakalarımın sağlanması sırasında büyük yardımları olan Doç. Dr. Aziz KARAOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Tamer ELKIRAN’a, tezimin projelendirme ve her aşamasında yardım ve katkılarıyla destek olan kardeşim M.Gazi ÖZBEY’e, laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımını esirgemeyen Arş.Gör.Dr. Murat KARA’ya ve Arş.Gör. Ebru ETEM’e istatistik bilgilerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Cengiz ASLAN’a, akademik eğitimim sırasında emeklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, Doç. Dr. Halit CANATAN’a, çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen aileme teşekkür eder, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmama, FÜBAP-1301 nolu proje kapsamında maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine de ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ.....	3
3.1. AKCİĞER KANSERİ.....	3
3.1.1.Epidemiyoloji.....	3
3.1.2. Akciğer Kanseri Etyolojik faktörler.....	4
3.1.2.1. Yaş ve Cinsiyet.....	4
3.1.2.2. Irk	4
3.1.2.3. Sigara	4
3.1.2.4. Alkol ve Akciğer kanseri.....	5
3.1.2.5. Endüstriyel ve Çevresel Maruziyet	5
3.1.2.6. Diyet.....	6
3.1.2.7. Genetik Yatkınlık.....	7
3.1.3. Semptom ve Bulgular.....	8
3.1.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Tipleri	8
3.1.4.1. Adenokarsinom.....	8
3.1.4.2. Skuamöz Karsinom (Epidermoid Karsinom).....	8
3.1.4.3. Büyük Hücreli Karsinom (BHAK)	9
3.1.4.4. Küçük Hücreli Karsinom (KHAK).....	9

3.1.5. Akciğer Karsinogenezinde Majör Genetik Olaylar	9
3.1.5.1. Onkogenlerin Aktivasyonu.....	9
3.1.5.2. Tumor Supresör Genler (TSG)	10
3.1.5.2.1. p53 Tumor Süpresör Geni.....	10
3.1.5.2.2. p53'ün Yapı ve Fonksiyonu	12
3.1.5.2.3. P53 Geni Polimorfizmleri.....	13
3.1.5.2.4. Kodon 72 Polimorfik Varyant ve Akciğer Kanseri Riski.....	14
3.1.5.2.5. p53 Geni ve Şizofreni	14
3.1.5.3. Akciğer Kanseri Hücresi Siklusunu Kontrolü.....	16
3.1.5.3.1. Hücre Proliferasyonunun Kontrolü.....	16
3.1.5.3.2. Kontrol noktası (Checkpoint) Kontrolü.....	16
3.1.5.3.3. Protein Fosforilasyonu ile Hücre Siklusunun Kontrolü.....	17
3.1.5.3.3.1. Siklin-Bağımlı Protein Kinazlar (CDK)	17
3.1.5.3.3.2. Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri (CKI)	18
3.1.5.3.4. P53 ve Hücre Siklusunu.....	18
3.1.5.3.5. Apoptozis ve tümör oluşumu.....	18
3.1.5.3.6. P53 ve Apoptozis.....	19
3.1.5.4. DNA Tamirinde Görev Alan Genlerde Ortaya Çıkan Değişiklikler..	20
3.1.5.5. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri.....	21
3.2. Şizofreni.....	21
3.2.1. Şizofreninin Tanımı.....	21
3.2.2. Şizofreni Prevalansı.....	22
3.2.3. Yaş ve Cinsiyet.....	23
3.2.4. Risk Etkenleri.....	23
3.2.4.1. Genetik Etkenler.....	23
3.2.4.2. Toplumsal Etkenler.....	24

3.2.4.3. Doğum Komplikasyonları.....	24
3.2.5. Madde Kullanımı ve Şizofreni.....	25
3.2.5.1. Alkol ve Şizofreni.....	25
3.2.5.2. Şizofrenik hastalarda sigara kullanımı.....	25
3.3. Kanser ve Şizofreni.....	26
3.4. Polimorfizm	26
3.4.1. Polimorfizmin Tanımı.....	26
3.4.2. Polimorfizmin Çeşitleri ve Tıpta Kullanım Alanlar.....	28
3.4.3. Şizofrenide Riskli Genleri Tanımlamak için Kullanılan Yöntemler...28	
3.4.3.1. Şizofrenide Sitogenetik Anormallik Çalışmaları.....	29
3.4.3.2. Şizofrenide Moleküler Genetik Çalışmaları.....	29
3.4.3.2.1. Şizofrenide Ayrışma (Segregasyon) Çalışmaları.....	29
3.4.3.2.2. Şizofrenide Bağlantı Çalışmaları.....	30
3.4.3.2.3. Şizofrenide Asosiyasyon Çalışmaları.....	31
3.5. Çalışmanın Amacı.....	32
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	35
4.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	35
4.4. Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması.....	35
4.4.1. Tam Kandan DNA İzolasyonu için Kullanılan Solüsyonlar.....	35
4.5. Kandan DNA İzolasyonu.....	36
4.6. Kullanılan Primer Dizileri.....	37
4.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile DNA Amplifikasyonu.....	38
4.8. Deneylede kullanılan marker DNA'ları Hazırlanması.....	41
4.9. Restriksiyon Enzimleri ve Modifikasyon Enzimleri.....	41
4.10. Restriksiyon Enzimi ile DNA'nın Sindirim Analizi.....	42

4.11. TBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu Hazırlanması.....	43
4.11.1. %2'lik Agaroz Jel Hazırlanması.....	43
4.11.2. Agaroz Jel Elektrofrezisi.....	44
4.12. Restriksiyon Endonükleaz Muamelesi ve Fotoğrafların Eldesi.....	44
4.13. İstatistiksel Analizler.....	45
5. BULGULAR.....	46
5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri.....	46
5.2. Akciğer Kanseri Hastalarında Tespit Edilen Semptomlar.....	47
5.3. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Görülme Oranları.....	48
5.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Cinsiyetlere ve Sigara İçme Durumuna Göre Dağılımı.....	49
5.5. Hasta ve Kontrol Gruplarında BstUI ve MsPI RFLP'lerinin Genotip ve Allel İnsidansları.....	51
5.6. Akciğer Kanseri Hastalarında Histolojik Tiplere Göre BstUI ve MspI RFLP'lerinin Genotip ve Allel İnsidansları	61
5.7. Hasta Grupları ve Kontrollerde Tespit Edilen Haplotip İnsidansları....	63
6. TARTIŞMA.....	65
6.1. Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunu Oluşturan Sağlıklı Bireylerin Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	65
6.1.1. Akciğer Kanseri ve Şizofreninin Cinsiyet Dağılımı	65
6.1.2. Akciğer Kanseri ve Şizofren Hastalarında Yaş Dağılımı.....	66
6.1.3. Akciğer Kanseri ve Şizofren Hastalarında Sigara İçme Dağılımı.....	67
6.1.4. Akciğer Kanseri ve Şizofren Hastalarında Alkol İçme Dağılımı.....	68
6.1.5. Akciğer Kanseri Hastalarında Semptom Sıklıklarının Dağılımı.....	69
6.2. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Dağılımı.....	69
6.2.1. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Cinslere Göre Dağılımı.....	70

6.2.3. Sigara İçme Durumuna Bağlı Olarak Erkek ve Kadınlarda Histolojik Tiplerin Dağılımı.....	71
6.3. Şizofrenlerde Kanser Gelişim Riski.....	72
6.4. p53 Kodon 72 Polimorfizminin Önemi.....	74
6.5. Çalışma Gruplarında Genotip ve Allel Dağılımları.....	74
6.5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarında Genotip Dağılımları	74
6.5.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Allel Dağılımları	76
6.5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyetlere Göre Genotip ve Allel Dağılımları.....	77
6.5.4. Sigara İçme Durumuna Göre Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyetler Arasında Genotip Dağılımları	78
6.5.5. Sigara İçme Durumuna Göre Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyetler Arasında Allel Dağılımları	79
6.5.6. Akciğer Kanserli Hastalarda Histolojik Tiplere Göre Genotip Dağılımı.....	80
6.5.7. Akciğer Kanserli Hastalarda Histolojik Tiplere Göre Allel Dağılımı.....	81
6.6. Histolojik Tipler ve P53 Kodon 72 Genotipi Arasındaki İlişki.....	82
6.7. Hasta ve Kontrollerde Haplotiplerin Dağılımı.....	83
6.8. Şizofrenide Genetik Geçiş Biçimi.....	84
6.9. Öneriler	85
7. KAYNAKLAR.....	87
8. EKLER.....	101
9. ÖZGEÇMİŞ.....	106

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Kullanılan primerlerde elde edilen ampikon boyları.....	38
Tablo 2: Polimeraz zincir reaksiyon protokolü.	40
Tablo 3: DNA boyut marker protokolü.	41
Tablo 4: Hastaların ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin demografik verileri.....	47
Tablo 5: Şizofren hastalarda hastalık başlangıç yaşı.	47
Tablo 6: Akciğer kanserli hastalarda semptom sıklıkları.....	48
Tablo 7: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin cinsiyetlere göre dağılımı..	49
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda BstUI ve MspI RFLP'lerinin genotip dağılımı..	53
Tablo 9: Şizofreni ve akciğer kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun BstUI ve MspI RFLP'lerinin allel insidansları..	54
Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarında BstUI ve MspI polimorfizmlerinin cinsiyetler arasındaki genotip dağılımı.....	55
Tablo 11: Akciğer kanserli hasta ve kontrol gruplarında BstUI ve MspI RFLP'lerinin cinsiyetler arasında allel insidansları	56

Tablo 12: Şizofreni ve akciğer kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun BstUI ve MspI RFLP'lerinin sigara içme durumu ve cinslere göre genotip dağılımı	58
Tablo 13: Şizofreni ve akciğer kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun BstUI ve MspI RFLP'lerinin allel insidanslarının sigara içme durumunun cinsiyetlere göre dağılımı.....	60
Tablo 14-A: Histolojik tiplerle BstUI genotiplerinde akciğer kanser riski...	61
Tablo 14-B: Histolojik tiplerle MspI genotiplerinde akciğer kanser riski....	62
Tablo 15: Akciğer kanserli hastalarda histolojik tiplere göre BstUI ve MspI RFLP'lerinin allel insidansları.....	62
Tablo 16: Hasta ve kontrol grupları arasında BstUI ve MspI polimorfizmleri arasındaki haplotip insidansı.	63
Tablo 17: Hasta ve kontrol grupları arasında BstUI ve MspI polimorfizmleri arasındaki haplotip insidansının cinslere göre dağılımı.	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: p53 tümör süpresör gen yolu.....	12
Şekil 2: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı.	48
Şekil 3: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin cinslere göre yüzdelerik dağılımı.	49
Şekil 4: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin sigara içme durumuna bağlı olarak erkek ve kadınlarda ortaya çıkma risklerinin yüzdelerik dağılımı.	50
Şekil 5: BstUI ve MspI restriksiyon enzimleri ile sindirilen p53 BstUI ve p53 MspI PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüleri.	52

KISALTMALAR LİSTESİ

Amino asitler

<u>Amino asit</u>	<u>Tek harflik kod</u>	<u>Üç harflik kod</u>
Alanin	A	Ala
Arjinin	R	Arg
Asparajin	N	Asn
Aspartat	D	Asp
Sistein	C	Cys
Glutamat	E	Glu
Glutamin	Q	Gln
Glisin	G	Gly
Histidin	H	His
İzolösin	I	Ile
Lösin	L	Leu
Lizin	K	Lys
Metiyonin	M	Met
Fenilalanin	F	Phe
Prolin	P	Pro
Serin	S	Ser
Treonin	T	Thr
Triptofan	W	Trp
Trozin	Y	Tyr
Valin	V	Val

Bazlar

A	Adenin
C	Sitozin
T	Timin
G	Guanin

Nükleik asitler

DNA	deoksiribonükleikasit
mRNA	haberci RNA
RNA	ribonükleik asit
rRNA	ribozomal RNA
tRNA	transfer RNA

Diğer

KHAK:	Küçük hücreli akciğer kanseri
BHAK:	Büyük hücreli akciğer kanseri
M:	Mitoz
TSG:	Tümör Supresör Genler
MDM2:	Minute 2 gene
BAX:	bcl2 ile ilişkili X protein
PACAP:	pituitary adenin siklaz aktivatör peptid
PRODH:	Put A prolin dehidrogenaz
CDK:	Siklin-bağımlı protein kinazlar
RB:	Retinoblastoma
CDKI:	Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri
RFLP:	Restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi
VNTR:	Değişken sayıda birbiri ardına gelen tekrarlar
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
SNP:	Tek nükleotid polimorfizmleri
SDS:	Sodyum dodesil sülfat
Bç:	Baz çifti
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
dATP:	deoksiadenozin trifosfat
dCTP:	deoksisitidin trifosfat
dGTP:	deoksiguonozin trifosfat
dTTP:	deoksitimidin trifosfat
EDTA:	etilen daimin tetraasetik asit
EtBr:	etidyum bromür
mg:	miligram
ml:	mililitre
mM:	milimolar

1. ÖZET

Şizofrenik hastalarda gözlenen azalmış kanser insidansı genetik temelli farklılıklarla ilişkili olabilir. Şizofreniye doğru bir genetik yatkınlığın, akciğer kanserine yatkınlığın azalmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. p53 tümör baskılayıcı gen, genetik yatkınlık için aday bir gen olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda; Türk şizofren, akciğer kanserli hastalar ve kontrollerde, p53 geninin ekzon 4'de BstUI ve intron 6'da MspI restriksiyon bölgelerindeki polimorfizmleri araştırmayı amaçladık.

Bu polimorfizmlerin haplotip kombinasyonları ile birlikte allel ve genotip insidansları, 100 Türk akciğer kanserli ve şizofren hasta ile kanser ve şizofreni hastalığı olmayan 100 kontrol grubunda araştırıldı. Genotip özellikleri, periferik kandan ekstrakte edilmiş DNA kullanılarak PCR temelli RFLP metodu ile tespit edildi.

BstUI ve MspI polimorfizmleri için, kontrol grupları ile birlikte şizofren ve akciğer kanserli hastalar arasında genotip ve allel insidanslarında anlamlı farklılıklar bulundu ($p < 0.01$). Haplotip insidanslarına dayalı analizlerde BstUI-MspI 2-1 haplotipinin varlığı akciğer kanserli hastalarda (%12) görülürken aksine bu haplotipin şizofren ve kontrollerde olmadığı görüldü. Sadece akciğer kanserli hastalarda p53 kodon 72'de A1 allelinin (OR 0.23, 95% CI 0.9- 0.58) ve A1A1 homozigot genotipinin ($P < 0.0001$, OR 0.19) önemli ölçüde azaldığını bulduk.

Bu çalışmada elde edilen bulgular ile A1 allelinin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ve p53 MspI polimorfizminin BstUI polimorfizmle kombinasyonundan ziyade tek bir faktör olarak akciğer kanserine yatkınlığı azaltabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kanser riski, Tek nükleotid polimorfizmi, Şizofreni, Akciğer kanseri, p53 gen.

2. ABSTRACT

The reduced incidence of cancer observed in schizophrenia patients may be related to differences in genetic background. It has been suggested that genetic predisposition towards schizophrenia is associated with reduced vulnerability to lung cancer, and p53 gene is one of the candidate genes. In our study, we aimed to investigate polymorphisms in the BstUI in exon 4 and MspI in intron 6 restriction sites of the p53 gene in Turkish schizophrenia, lung cancer patients and controls.

Allele and genotype incidence of these polymorphisms with their haplotype combinations were studied in 100 Turkish lung cancer and schizophrenia patients and 100 controls without malignant and schizophrenia diseases. The genotype characteristics were determined by PCR-based RFLP method using DNA extracted from peripheral blood.

For the BstUI and MspI polymorphism, there were found significant differences in the genotype and allele frequencies between schizophrenia and lung cancer patients with control groups ($p < 0.01$). The analysis based on haplotype frequencies showed the presence of BstUI-MspI 2-1 haplotype in cancer patients (12%) in contrast to the absence of this haplotype in schizophrenia and controls. Only in lung cancer patients we found both significant decrease of A1 allele of the p53 codon 72 (OR 0.23, 95% CI 0.9-0.58) and A1/A1 homozygous genotype ($P < 0.0001$, OR 0.19).

The results of this study suggest a protective effect of A1 allele against lung cancer and the p53 MspI polymorphism may modify the susceptibility to lung cancer as a single factor rather than in combination with BstUI polymorphism.

Keywords: Cancer risk, Single nucleotide polymorphism, Schizophrenia, Lung cancer, p53 gene.

3. GİRİŞ

3.1. Akciğer Kanseri

3.1.1. Epidemiyoloji

Akciğer kanseri, kadın ve erkekte en sık görülen ve en fazla ölüme yol açan kanserlerden biridir (80, 81). Her yıl, dünyada yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle ölmektedir (28). Bu yüzyılın başında akciğer kanseri nadir bir hastalık iken, son yıllarda tüm dünyada en çok ölüme yol açan kanserdir, tüm kanserlerin %12.8'ini ve kanser ölümlerinin %17.8'ini oluşturur (144). Akciğer kanseri, tüm dünyada hem kadınlarda hem de erkeklerde kanser ölümlerinin hala en sık nedenidir. ABD dışındaki gelişmiş ülkelerde de hızla birinci neden olmaktadır. Akciğer kanseri diğer en sık görülen üç kanser tipinden (kolon, meme ve prostat kanseri) daha fazla ölüme neden olmaktadır (81, 163).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi (SBKSD)'nin 1997 yılında yayınlanan raporunda, akciğer kanserleri 1994 yılında tüm kanserler içinde %17.6 oranıyla birinci sırada yer almaktadır. Erkeklerde %26.3 oranı ile birinci, kadınlarda ise %4.5 ile 8. sıradadır (50, 86, 179). Sağlık Bakanlığının şimdiye kadar kuşkuyla bakılan verilerine karşılık, 2001 yılında İzmir ölçeğinde ilk defa topluma dayalı gerçek kanser insidans verileri yayınlanmıştır. İzmir Kanser İzlem Denetim Merkezi'nin 1993-1994 yılları verilerine göre akciğer kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde %38.6'lık oranla en büyük bölümü oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %5.2'lik oranla 7. sıradadır (44). Sağlık Bakanlığının verilerine göre akciğer kanserinin bölgelere göre dağılımına bakılınca; sırasıyla Ege Bölgesi %39.5, Marmara Bölgesi %26.9, Doğu Anadolu Bölgesi %26.1, Güneydoğu Anadolu Bölgesi %18.2, Akdeniz Bölgesi %18.1, İç Anadolu Bölgesi %16.6 oranındadır (44, 62, 86).

3.1.2. Akciğer Kanseri Etyolojik Faktörler

3.1.2.1. Yaş ve Cinsiyet

Hastaların çoğu 50-70 yaş grubundadır. Genç yaş gurubunda akciğer kanseri mortalitesinin azalması sigara içiminin azalmasına paraleldir. Erkeklerde daha sık görülmektedir, ancak son yıllarda insidansı kadınlarda erkeklere göre daha hızlı artış göstermektedir. Histolojik tipler ve sağ kalım açısından da cinsiyetler arasında farklılıklar vardır. Kadınlarda adenokarsinomların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (145).

3.1.2.2. Irk

Zencilerde daha sık görülmektedir. ABD'de akciğer kanseri mortalite ve insidansında ırk ve etnik kökenler arasında önemli farklılıklar vardır. 1981 ve 1987 yılları arasında yeni tanı edilen akciğer kanserli şahısların beş yıl yaşama oranı; beyaz erkeklerde %11.8, zenci erkeklerde %9.9, beyaz kadınlarda %16.3 ve zenci kadınlarda %13'tür (154).

3.1.2.3. Sigara

Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur, sigara içenlerde akciğer kanseri riski içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara içiminde risk %3.5'tur. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi (filtreli, filtresiz, puro, ve nikotin içeriği vb.) akciğer kanseri gelişme riskini etkiler (62). Son zamanlarda sigara içiminin solunum yolu epitelinde kalıcı harabiyete neden olduğu netlik kazanmıştır. Özellikle eski sigara içicilerde akciğer kanserinin gelişme riskinin hiç sigara içmeyenlerden fazla olması özel bir öneme sahiptir (148). Tahminlere göre, erkek hastalar arasındaki akciğer kanser ölümlerinin %80'i (yaklaşık her yıl 65.000 ölüm) ile kadın hastalar arasındaki akciğer kanser ölümlerinin %75'i (yaklaşık her yıl 27.000 ölüm) sigara içimiyle bağlantılı bulunmuştur (51, 110, 119).

Gelişmiş ülkelerde sigara içimi prevalansı kadınlarda %20-40, erkeklerde % 30-40 iken gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar sırasıyla % 2-10 ve % 40-60'tır (76). Dünya genelinde ise erkeklerde %47-52, kadınlarda %10-12 sıklıkta sigara kullanımı olduğu tahmin edilmektedir (179). Türkiye'de ise sigara içme prevalansı kadınlarda %24, erkeklerde %63'tür (76).

Batı ülkelerinde sigara içmeyenlerde çevresel maruziyete bağlı olgu oranı %20-30'dur. Pasif içicilerin aldığı yan duman (side stream); sigara içenler tarafından doğrudan inhale edilen dumanda tanımlanan tüm karsinojenleri içermekte ve sigara filtresinden de geçmediği için, ana dumandaki karsinojen ağırlığının 100 katı kadarını bulundurmaktadır (154).

3.1.2.4. Alkol ve Akciğer Kanseri

Alkol farklı kanser tipleri için risk faktörü olmasına rağmen, akciğer kanser riski ile arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Araştırmacılar, aşırı sigara kullanımına bağlı olarak akciğer kanser risk artışının aşırı alkol tüketimine bağlı olarak da ortaya çıkabileceğini rapor etmişlerdir (131). Alkol tüketiminin sonucu olarak akciğer kanseri riski üzerine bir çok çalışma yapılmış ancak bir ilişki bulunamamıştır. Diyetin de bu hastalığın gelişimi üzerinde etkisi olduğu gösterilmesine rağmen alkolün nasıl bir etki gösterdiği net değildir (156).

3.1.2.5. Endüstriyel ve Çevresel Maruziyet

Akciğer, karsinojenleri de kapsayan bir çok solunan zararlı için hedef organ ve giriş kapısıdır. ABD'de akciğer kanserinin %15'nin mesleki olduğu tahmin edilmektedir. Endüstri ve madencilikte kullanılan bir çok madde akciğer kanserinin sebebi olarak suçlanmaktadır. Dünyada yaygın olarak bulunan ve geniş endüstriyel kullanımı olan asbest bunların en önemlisidir. Asbest işçilerinde akciğer kanseri riski 6-10 kat, sigara içen işçilerde ise 90 kat artar. Radyoaktif bir madde olan radon uranyum madenlerinde, toprak ve kayalarda doğal olarak

bulunur. Uranyum madeninde çalışan işçilerde ve radon ihtiva eden inşaat malzemesinden yapılan evlerde yaşayan insanlarda, akciğer kanseri riski belirgin olarak artmıştır. ABD’de her yıl akciğer kanseri ölümlerinin 5000 ile 20.000 kadarının radon gazına bağlı olduğu tahmin edilmektedir (154).

Ayrıca nikel, bisklorometileter, bikromatlar, arsenik, silika, toksik gazlar, vinil klorid ve radyoaktif izotoplar gibi maddeler potansiyel karsinogenik olarak suçlanmıştır. Kanada Ontario’da yapılan bir çalışmada, kanserlerin %1’den daha azına mesleki faktörlerin neden olduğu ve bunların %80’den daha fazlasının plevral ve akciğer kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada spesifik karsinogenler ile akciğer kanseri histolojisi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Arsenik ile adenokarsinom, klorometil eter ve uranyum ile küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), vinyl chlorid ile büyük hücreli kanser (BHAK) bağlantılıdır. Fakat hiçbir çalışma kesin olarak, akciğer kanseri histolojisi ile spesifik fiziksel ve kimyasal karsinogenler arasında ilişki saptayamamıştır (154). Şehirde yaşayan insanlarda, akciğer kanseri insidansı kırsal kesime göre 1.2-2.3 kat daha fazladır (12).

3.1.2.6. Diyet

Beta-karoten, vitamin E (alfa-tokoferol), vitamin C (askorbik asit) ve selenyumun antioksidan özellikleri nedeniyle, antikarsinogen olduğuna dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Bu maddelerin özellikle sigara içen hastalarda yetersiz alınmasının, akciğer kanseri riskini artırabileceği belirtilmektedir (154). Toraks Derneği-Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada olguların %0.3’ünde idiyopatik pulmoner fibrozis ve %2.9’unda akciğer tüberkülozuna ikincil gelişen fibrotik skar dokusu saptanmıştır (186). Akciğer kanserinde diyetin %5 oranında etkili olduğu ileri sürülmektedir.

Vitamin A ve β -karoten bakımından fakir diyetin ise yine akciğer kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir (76).

3.1.2.7. Genetik Yatkınlık

Tüm sigara içicilerinin sadece %10-20'sinde akciğer kanserinin gelişmesi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir (175, 193). Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmıştır. Artmış ailesel riskin; yaş, cinsiyet, mesleksi maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız olduğu ve akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyan kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (38, 193). Sellers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akciğer kanserinde otozomal kodominant bir kalıtımla belirlenen gen lokusu delesyonundan söz edilmiştir ve buna göre bu gen lokusunda delesyon olan kişilerde 50 yaşına kadar %69'a varan kanser riskinden söz edilmektedir (168).

Samet ve arkadaşları, bir kişinin ebeveynlerinden birinde akciğer kanseri varsa o kişide riskin 5 kat arttığını göstermişlerdir. Kanserli hastaların birinci derece yakınlarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmaktadır (3, 12, 47, 76, 161). Akciğer kanserli kadın hastaların ailelerini kapsayan bir çalışmada; sigara içmemiş, pozitif aile öyküsü olanlarda akciğer kanseri saptanma oranı %5.7; sigara içmiş, negatif aile öyküsünde %15.1, sigara içmiş ve pozitif aile öyküsünde %30 bulunmuştur (71). Nakachi ve arkadaşlarının vaka kontrol çalışmasında sitokrom P450 1A1 genindeki DNA polimorfizminin epidermoid karsinom ile olan ilişkisini belirtmişler ve bu genotipe sahip kişilerde sigara içme öyküsü de söz konusu olduğunda riskin 7.31 kat arttığını belirlemişlerdir (128). Artmış akciğer kanser riski için diğer bir gösterge de Glutasyon 5- transferaz (GST- μ izoenzimi) gen polimorfizmidir (129).

3.1.3. Semptom ve Bulgular

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastladığımız bir semptomdur. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya kanlı balgam ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir. Hastayı hekime yönlendiren en dikkat çekici semptomlardan biri olan hemoptizi, göğüs radyografisi normal olan bir olguda tek ipucu olabilir. Endobronşial tümörün major atelektaziye neden olması, kitlenin büyüyerek yer kaplaması veya büyük hava yollarına, ana damarlara yada kalbe bası yapması, artan plevral perikardiyal sıvı nefes darlığını ortaya çıkarabilir veya var olan nefes darlığını arttırabilir. Hava yollarına bası veya tıkanıklık sonucunda inspiratuvar zorluk ve stridor, lokalize ronküs, segmental amfizem, tekrarlayan veya rezolüsyonu gecikmiş pnömoniler meydana gelebilir. Pnömoni döneminde tabloya ateş eklenebilir (99).

3.1.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Tipleri

3.1.4.1. Adenokarsinom

Sigara içimi ile daha az bağlantılı tümör tipidir. %25 oranında görülürler. Olguların 3/4'ü periferik yerleşimlidir. Nadiren santralde yer alırlar. Nekroz görülebilir, ancak kavitasyon sık değildir. Periferik olanlar plevrayı çeker, kalınlaştırır ve invaze edebilir. Bu makroskopik olarak malign mezotelyoma ile karışmaya yol açar. ABD'deki akciğer kanseri olgularının %40'ını oluşturur. Kadınlarda görülen en yaygın akciğer kanseridir ve yeni olgu sayısı artmaktadır (57, 94, 100, 121).

3.1.4.2. Skuamöz Karsinom (Epirmedoid Karsinom)

Epirmedoid karsinom olarak da adlandırılır. Akciğer kanserinin en sık görülen tipidir. ABD'de tanı konan akciğer kanserlerinin %30 ila %35'ini oluşturur. En sık erkeklerde ve yaşlı bireylerde görülür. Göreceli olarak yavaş

büyüme eğilimi sergiler. Ülkemizde, en sık görülen histolojik tiptir. ABD’nde adenokarsinoma en sık görülen tip durumuna gelmiştir. Etyolojisinde sigara içiminin önemli etkisi vardır (202).

3.1.4.3. Büyük Hücreli Karsinom (BHAK)

Küçük hücreli olmayan (non-small cell type) kanser olarak da adlandırılır. ABD’de tanı konan akciğer kanserlerinin %5-15’ini oluşturur. Akciğerin herhangi bir kısmında ortaya çıkabilir. Diğer akciğer kanseri tiplerine göre daha büyük hücrelere sahip olduğu için büyük hücreli olarak adlandırılmıştır. Sıklığı çeşitli serilerde %10-20 arasında değişmektedir (162, 202).

3.1.4.4. Küçük Hücreli Karsinom (KHAK)

Tüm akciğer kanserlerinin %20 kadarı küçük hücreli akciğer kanseridir. Diğer akciğer kanseri tipleri içinde en hızlı artış gösteren tip budur. Bu tip akciğer kanseri sigara içimi ile ilişkisi en belirgin akciğer kanseridir. Sigara içen kadınların erkeklere göre bu tipe yakalanma olasılığı daha fazladır. Geçmeyen öksürük veya göğüs ağrısı, solunum sırasında hırıltı, hışıltı sesleri duyma, nefes darlığı, öksürükle kan veya kanlı balgam çıkarmak, ses kısıklığı veya boyunda ve yüzde şişlikler ortaya çıkmaktadır. Akciğer kanserlerinin en kötü prognozlu olanıdır. Balgam örneklerinde tanınmaları daha kolay olabilir. Küçük hücreli karsinoma neredeyse yalnızca sigara tiryakilerinde görülen bir tümördür (162, 202).

3.1.5. Akciğer Karsinogenezinde Majör Genetik Olaylar

3.1.5.1. Onkogenlerin Aktivasyonu

1969’da Huebner ve Tadora ilk olarak kanser gelişiminde onkogenlerin rolünün olabileceğini ileri sürmüşlerdir (185). Onkogenler, protoonkogen denen normal hücre genlerinden gelişir. Protoonkogenlerin kodlanmış protein ürünleri genel olarak hücre sinyalizasyonu ve hücre büyümesinin regülasyonunda önemli

rol oynar. Bu genler mutasyon, kromozomal translokasyon, amplifikasyon veya transkripsiyonel disregulasyon ile aktive olarak anormal protein sentezine veya aşırı protein yapımına neden olur. Aktif olan protoonkogenlere onkogen, protein ürünlerine ise onkoprotein denir (155).

3.1.5.2. Tümör Supresör Genler (TSG)

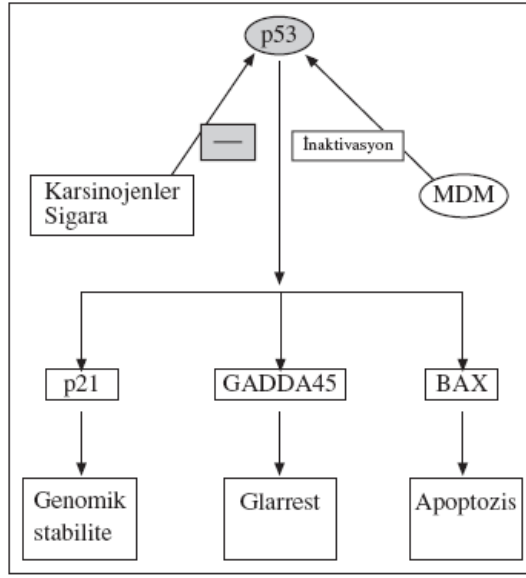
3.1.5.2.1. p53 Tümör Süpresör Geni

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen olup, 17p13 lokusunda yer almaktadır. Tüm kanserlerin %50'sinde görülürken KHAK'lerinin %90'nında, epitel hücreli kanserlerin %65'inde, BHAK'lerinin %60'ında ve adeno kanserlerin %33'ünde gösterilmiştir (48, 59, 74, 103, 180, 185). p53 proteininin hücre fonksiyonlarındaki rolü; gen transkripsiyonu, DNA sentez ve tamiri, genetik stabilitenin korunması, hücre siklusunun arresti, büyümeyi sonlandırma ve programlı hücre ölümüdür (74, 101). DNA hasarı yada hipoksemi p53 üretimini uyarır. p53 gen fonksiyon kaybı sonucunda hücre büyümesinin kontrolü ortadan kalkar ve DNA tamiri yapılmaksızın hücre siklusu kontrolsüz olarak çoğalır (18, 101).

p53, DNA hasarına verilen yanıtı regüle eden bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. DNA hasarı ile aktive olur ve bir dizi genin regülasyonuna neden olur. Bunlar: p21, MDM2, BAX ve GADD45 tir. Bu proteinler G1/S hücre siklus geçişini, G2/M DNA hasarın kontrol noktasını ve apoptozisi düzenlemeye yardımcı olurlar. p53 fonksiyon kaybı sonucunda bu fonksiyonlar görülemediğinden preneoplastik ve neoplastik hücreler klonal olarak gelişir (Şekil1) (47, 74, 180). Normal bir hücrede DNA hasarı olduğunda, p53 geni genomik stabiliteyi sağlar ve hücre siklusunu G1'de inhibe eder. Böylece hücreye tamir için zaman kazandırır. Eğer hasar tamir edilemiyorsa hücre apoptozise uğratılır (180). p53 mutasyonlarında hücreler bölünmeye devam ederler. (47, 74,

103). p53 tümör süpresör gen, endojen veya ekzojen ajanlara karşı hücrenin davranışını kontrol eden birçok hücresel cevap yollarının ara yollarında bulunur. P53'ün upstreaminde ve downstreaminde bulunan pozitif ve negatif düzenleyiciler; protein katlanması, DNA hasar sensorü ve transkripsiyon faktör olarak ahenkli bir şekilde birlikte çalışmaktadır. p53 geninin kendi kendini veya etkileşimde bulunduğu elemanları etkileyen genetik ve epigenetik olaylar yoluyla p53 yollarının fonksiyonel açıdan inaktif olması durumu, akciğer kanserinde sıklıkla meydana gelmektedir (152, 171).

Çalışmalarda klinik olarak akciğer kanseri tanısı konmadan bir yıl önce alınan balgam örneklerinde p53 ve ras mutasyonlarının varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken tanıda önem taşırlar (101, 175). Akciğer kanserindeki p53 mutasyonları sigara içimi ile ilişkilidir. Sigara dumanı maruziyeti, p53 mutasyonu gelişme riskini artırır. Mutasyonların çoğu, sigara dumanındaki karsinogenlerin oluşturduğu GC/TA transversiyonudur. Sigara içen akciğer kanserli olgularda GC/TA transversiyonu içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (%29-40) (48, 59, 180). Tümör süpresör genleri ise dolaylı olarak yada doğrudan hücre bölünmesini denetlerler; mutasyonlar neticesinde bu etkilerini yitirirlerse yine aşırı hücre proliferasyonu ortaya çıkabilir (42,142). Ancak bu durumun ortaya çıkabilmesi için bir tümör süpresör geninin her iki allelinin de etkilenmesi gerekir. Bu olay Knudson'ın 1971 yılında herediter retinoblastoma'ya ilişkin istatistiksel gözlemlere dayanarak ortaya attığı "iki vuruş hipotezi" ile açıklanır; daha sonraki yıllarda moleküler çalışmaların da gösterdiği gibi onkogenез sırasında bir tümör süpresör geninin önce bir, daha sonra da ikinci alleli nokta mutasyonu, gen delesyonu yada imprinting gibi mekanizmalarla inaktive olmaktadır (61, 96, 113, 136).



Şekil 1: p53 tümör süpresör gen yolu: p53 geni DNA hasarına yanıtla ilgili genlerin kontrolünü sağlar. Bu genlerden p21 siklin ve siklin bağımlı kinazları G1 fazında durdurur. p21 BHAK' lerinde %65-75 oranında aşırı eksprese olur ve iyi prognozla ilişkilidir. minute 2 gene (MDM2) ilişkili bir diğer gen olup, p53 fonksiyonlarını bloke eder. Bir tümörde p53 fonksiyon bozukluğu olmaksızın MDM2 aşırı ekspresyonu varsa bu iyi prognozla ilişkilidir (47).

3.1.5.2.2. p53'ün Yapı ve Fonksiyonu

P53 geni kromozom 17p13 bölgesinde olup 11 ekzonu ve 10 intronu vardır. Tam olarak sekanslanmıştır. 5246 Adenin, 4970 Sitozin, 5107 Guanin ve 4980 Timin olmak üzere toplam 20303 bp'dir. Kodladığı protein 393 amino asitten oluşur ve 53 kDa'luk nükleer protein ürünüdür. Beş önemli bölgesi vardır. N-terminal bölge transkripsiyonel aktivasyon için gereklidir. Prolince zengin olan bir bölgesi vardır. Merkezi kor bölgesi, spesifik DNA binding domainlerini içermektedir. Tetramerizasyon domani vardır. Transaktivasyon ve spesifik dizlere bağlanabilmesi için gereklidir. C terminal domaini, bazı DNA lezyonlarını tanır, helikazlarla etkileşime girerek DNA tamiri, DNA rekombinasyonu ve apoptozisle ilgilidir (152). Hücre içinde bir tetramer formunda bulunmaktadır (75, 113). Tek baz değişimleriyle ilgili p53 gen polimorfizmi aminoasit değişimlerine neden

olabilir. Bu durum proteinin fonksiyonunu değiştirebilir (75). P53 proteini bir transkripsiyon faktörüdür; p21, MDM2, DNA damage-inducible 45 gene (GADD45), siklin G, (bcl2-ilişkili X protein) Bax gibi bir çok hedef genin transkripsiyonel aktivasyonunda yada baskılanmasında rol almaktadır. Transkripsiyonel etkisini gösterebilmesi için spesifik DNA dizilerine bağlanmaktadır. İşte proteinin DNA'ya bağlanan bu bölgeleri genin 4-8. ekzonları tarafından kodlanmaktadır. Tümörlerde görülen mutasyonlar da özellikle bu bölgede yoğunlaşmaktadır (53).

Normal şartlarda p53 hücre içinde inaktif halde, düşük yoğunlukta ve kısa yarı ömürlü olarak bulunmaktadır. Stabilizasyonunun düzenlenmesinde MDM2 adlı bir protein rol oynamaktadır: MDM2, p53'ün amino ucuna bağlanarak hem onun transkripsiyonel etkinliğini baskılamakta, hem de proteazom adlı komplekslere yönlendirerek burada degradasyonunu (proteoliz) sağlamaktadır (159). İlginç olarak; p53, MDM2 geninin de transkripsiyonunu aktive etmektedir Bir çok "stres" faktörleri p53'ün hücre içi yoğunluğunu arttırarak ve üç boyutlu yapısını değiştirerek onu aktive etmektedir (25).

3.1.5.2.3. P53 Geni Polimorfizmleri

P53 geninin aminoasit dizilimini etkilemeyen başlıca polimorfizmleri, C21T (2. ekzon), G36A (4.ekzon) ve A213G (6. ekzon) nokta mutasyonlarıdır (sessiz mutasyonlar) (8). Aminoasit dizilimini etkileyen önemli polimorfizmler ise C47T (prolin-serin; 4. ekzon) ve G72C (arginin-prolin; 4. ekzon) mutasyonlarıdır. Bunlardan özellikle G72C önemli olup başta serviks kanseri olmak üzere çeşitli kanser türleri ile ilişkisi üzerinde yoğun olarak durulmaktadır (105). Bu güne kadar saptanmış olan p53 gen mutasyonlarını internetteki veri tabanlarında izlemek mümkündür (<http://www.iarc.fr/p53>). Halen 16000 üzerinde somatik ve 200 üzerinde germline p53 mutasyonu olduğu bilinmektedir.

3.1.5.2.4. Kodon 72 Polimorfik Varyant ve Akciğer Kanseri Riski

Wild tip p53 kodon 72'de iki yaygın polimorfik varyant tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler 72. aminoasit pozisyonunda ya prolin (p53 Pro) ya da argininin (p53 Arg) yer değişimi ile sonuçlanan tek bir nükleotid substitusyonlarından kaynaklanmaktadır. Arginin (Arg, CGC) büyük polar ve prolin (CCC) küçük polar aminoasit rezidüsüdür (115, 191). Bu nonkonservatif aminoasit değişimi p53'ün proline zengin domaininde bulunan PXXP (P: prolin, X; herhangi bir amino asit) SH3-binding motiflerinden biriyle ilgilidir. p53'ün biyokimyasal ve fonksiyonel özelliklerini etkiler. p53 Pro, güçlü bir transkripsiyonel aktivatördür ama apoptosizi indükleyici özelliği p53 Arg'den daha azdır. Arg 72 varyantlarının, Pro 72 varyantlarına göre 5 misli daha fazla apoptozisi indüklemektedir. Bu polimorfizm Alzheimer hastalığı ve şizofreniyle ilgili çalışmalarda ortaya konmuştur. p53 Arg, insan papillomavirüs E6 proteiniyle degrade olmaya daha yatkındır. Farklı epidemiyolojik çalışmalarda; adenokarsinom gelişim riski ve Pro/Pro genotipi varlığı arasında bir ilişki bulunmuştur. İlginç olarak Arg/Arg genotipinde epidermoid karsinomlu bireylerde fazla oranda tespit edilmiştir. Pro/Pro genotipi tüm akciğer kanser tiplerinin gelişiminde etkilidir. Çünkü bu genotipin apoptotik özelliği azdır. Bununla birlikte detoksifiye enzimlerin eksikliği, daha uzun süreli aktif karsinojenlere maruz kalmaya yol açabilir (140, 152).

3.1.5.2.5. p53 Geni ve Şizofreni

p53 house keeping bir genidir. Bax olarak adlandırılan BCL-2 gen ailesinin bir üyesini indükleyen transkripsiyon faktörünü şifreleyen bir genidir. p53, yarı ömrü 20 dakikadır ve hızla yok olur. Hipoksi, sıcaklık, viral protein ve iyonize radyasyon gibi hücre ajanlarının varlığında p53 hızlı bir şekilde aktif hale gelmekte, yarı ömrü uzamakta ve eksprese olmaktadır. bcl-2 proteininin aktif hale

gelmesiyle inaktif olur. bcl-2 protein kaspaz olarak adlandırılan proteazların bir sınıfını inhibe eder. Aktif kaspazlar apoptoz yapan hücrelerin görevini üstlenir. İndüklenmiş p53 ekspresyonunun dolaylı etkisi, bax'ı indükleyerek apoptozis oranını artırmaktır. DNA hasarlı hücrelerde apoptozis oranının giderek artmasıyla p53, kanser gelişimine karşı koruyucu hale gelir ve tümör süpresör gen olarak adlandırılır. Bütün insan kanserlerinin yarısından fazlasında p53 mutasyona uğramıştır (29).

Nörögelişimde direkt olarak p53'ün rolü olduğunu destekleyen bulgular vardır (140). Embriyonik gelişimin 11. gününden doğuma kadar fare beyinde p53 eksprese olmaktadır. p53'ün talamus, serebral korteks, serebellum ve hipotalamusta çok fazla eksprese olduğu gözlemlenmiştir. Yetişkin fare beyinde p53'ün eksprese olmadığı rapor edilmiştir ve yetişkin rat beyinde p53'ün ekspresyonu önemli ölçüde azalmıştır. p53'ün TrkA ve p75 nörotrofin reseptörleriyle regüle edildiği gibi gelişimsel nöron ölümü için önemli olduğu bildirilmiştir. p53 yolaklarındaki aktivasyonları nedeniyle; proliferasyonda, nöron gelişiminde ve yetişkin nöron oluşumunda fonksiyonu olduğu gösterilmiştir. Bütün bu bulgular, p53'ün nörolojik gelişimde ilgisi olduğuna dair güçlü kanıtlar olduğunu ortaya koymaktadır. TP53, 17p13.3'de lokalizedir ve bu bölgenin şizofreniyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir. P53 tümör süpresör genin (TP53) şizofreni için yatkınlık gösteren aday bir gen olabileceği öne sürülmüştür. (130). Benes ve arkadaşları; şizofrenik hastalarda anterior singulate korteks nöronlarında tek zincirli DNA kırıklarının azaldığını rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar şizofreninin etiyolojisinde apoptozisin önemli rol oynayabileceğini öne sürmektedir. P53'ün apoptoziste merkezi bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. p53 aynı zamanda; kendi oksidatif metabolitleri, glutamat veya nitrik oksitleri yoluyla dopamin aracılığı ile nöronların veya astrositlerin apoptozisine neden olduğu bildirilmiştir (29). Diğer olası bir mekanizma; p53 tarafından aktive edilen en

önemli genlerden biri pituitary adenin siklaz aktivatör peptid (PACAP) tip I reseptörü kodlayan genidir. Bu genin beyin gelişiminde farklı fonksiyonları vardır. p53 aracılığıyla apoptoziste görev alan genler veya p53'ün downstreaminde yer alan Put A prolin dehidrogenaz (PRODH) ve 14-3-3 gen ailesi gibi bir dizi genler şizofreniyle ilişkilidir (70, 197).

3.1.5.3. Akciğer Kanserinde Hücre Siklusu Kontrolü

3.1.5.3.1. Hücre Proliferasyonunun Kontrolü

Ökaryotik hücre siklusu G1, S, G2 ve M fazlarından oluşur. Kromozomal replikasyon ve mitojenik ayrılma, S ve M fazlarında meydana gelir. Bu fazlarda gelişen olaylar ise bu fazlardan önce gelen G1 ve G2 fazlarında regüle edilir. Bu nedenle G1 fazındaki hücreler belli olayları tamamlandıktan sonra hücre siklusunu tamamlama emri alırlar (167). Hücre büyümesi G1 fazında hücre siklus transitisi restriksiyon noktası (R) tarafından koordine edilir. Hücre siklus transitisi için hücrenin belli bir kütleyle ulaşması gereklidir. Hücreler R noktasında büyüme faktörlerine ve büyüme uyarılarına duyarlıdır. R noktasını geçen hücreler, kromozomal replikasyon ve kromozomal ayrılma emri alırlar. Karsinogenez sırasında R noktasındaki değişiklikler kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır (95, 167).

3.1.5.3.2. Kontrol Noktası (Checkpoint) Kontrolü

Hücre siklusunda belli önemli olayların geçtiği noktalara kontrol noktası denir. Bu kontrol noktalarında meydana gelen değişiklikler hücre siklusunun kontrolden çıkmasına neden olur. Sağlıklı hücrelerde DNA hasarı, DNA replikasyonu olmadan önce G1 fazında tamir edilir. DNA hasarı olan hücrelerin S fazına geçişi p53 bağımlı bir olay ile inhibe edilir. Eğer hasar tamir edilemez ise hücre apoptozise uğrar. Hatalı p53 bulunan hücrelerde ise mutasyonlar ortaya çıkar ve malignite gelişir. Kontrol noktaları, S fazındaki DNA replikasyonunu ve

mitoz sırasındaki kromozom ayrılmasını regüle ederler. Eğer bu işlemlerde hata olursa hücre siklus ilerlemesi bloke edilir (167).

3.1.5.3.3. Protein Fosforilasyonu ile Hücre Siklusunun Kontrolü

Hücre siklus regulasyonunda 3 önemli intrasellüler protein ailesi tanımlanmıştır. Bunlar siklin bağımlı protein kinazlar, siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibe edici proteinlerdir (36).

3.1.5.3.3.1. Siklin-Bağımlı Protein Kinazlar (CDK)

Fosfat donörü olarak ATP kullanarak protein fosforilasyonu yapan enzimlerdir (167). CDK ailesi hücre siklusunda önemli rol oynarlar ve posttranslasyonel olarak regüle edilirler. Kinaz üniteleri, hücre siklusunda siklinlere bağlanarak aktive olurlar. CDK'lar kendi başlarına bulduklarında inaktiftirler. Ancak, sikline bağlandıklarında aktifleşirler ve böylece aktif siklin CDK kompleksleri meydana gelir. Kinazların ve siklinlerin etkileşimi sonucu hücrenin hücre döngüsüne girişini düzenleyen bir kontrol molekülü üretilmektedir. Ökaryotik hücrelerin büyük çoğunluğunda mitozun başlangıcı CDK 1 tarafından kontrol edilmektedir (95).

p53 ve retinoblastoma (RB) proteinleri hücre siklusunun G1 fazı boyunca ilerlemesini kontrol ederler. RB protein ailesi, p53'ün alt grubudur ve S fazına girişini kontrol eder (111). G2 evresinden mitoz geçiş aktif CDK 1/siklin B kompleksinin meydana gelişıyla kontrol edilir. Siklin B ve CDK 1 mitoz geçişten sorumlu iken, siklin D ve E gibi bazı siklinler de hücreleri G1 fazından S fazına doğru harekete geçirebilirler. Kinazları yada siklinleri kodlayan genlerde meydana gelen ve hücre döngüsünün kontrolünün herhangi bir basamakta bozulmasını sağlayan mutasyonlar, hücrelerin onkojenik transformasyonunun gelişiminde önemlidir (95, 158).

3.1.5.3.3.2. Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri (CDKI)

Bu proteinler CDK' nın diğer CDK subunitelerine bağlanmasını, CDK-siklin kompleksi oluşumunu ve DNA replikasyonunu inhibe eder. Bazı durumlarda kontrolsüz CDK aktivitesinin onkojenik olduğu düşünülürse CDKI'lerinin tümör süpresör fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir (36, 167). Bu bölgeler CDK4 inhibitörlerini kodlar. CDK4 hücre siklusunda G1'de kontrol noktası oluşturur. Bu fonksiyonun kaybı kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır (101).

3.1.5.3.4. P53 ve Hücre Siklusu

DNA hasarının uyardığı p53, p21 (diğer adları: Waf1, Cip-1) adlı bir proteini aktive etmekte, bu da siklin-siklin bağımlı kinaz komplekslerine bağlanarak siklusu G1 evresinde durdurmaktadır (32). P53, DNA tamirini başlatan bir protein olan GADD45'in de transkripsiyonunu uyarmaktadır (153). Bütün bunlar, p53'ün bir yandan p21 aracılığı ile siklusu duraklatırken, diğer yandan da GADD45 aracılığı ile de DNA tamirini sağladığını göstermektedir. P14^{ARF} geninin, herhangi bir mekanizma ile inaktivasyona uğraması, P14^{ARF}'nin MDM2 üzerindeki baskısının kalkması ve p53 yıkımının artması ile sonuçlanabilir. Bu da hücre siklusu üzerindeki kontrolün kaybı anlamına gelmektedir (157).

3.1.5.3.5. Apoptozis ve Tümör Oluşumu

Apoptozis aynı zamanda programlanmış hücre ölümü, fizyolojik hücre ölümü veya hücre intiharı olarak da bilinir. Her hücre doğar, belli bir süre (hücre tipine göre günlerden yıllara kadar değişen bir süre) yaşar ve sonra ölür. Bu durum fizyolojik olarak her saniye yaklaşık bir milyon hücremizin ölmesiyle bir ömür boyu sürer. Apoptozisin gelişim biyolojisinde, normal doku "turnover"ında ve immün sistem hücrelerinin sitotoksik fonksiyonları gibi bazı önemli fizyolojik süreçlerdeki rolü ortaya çıktıkça önemi de hızla artmıştır (10). Doku dengesinin

devam etmesi için hücresel bölünme ve apoptozisin kontrollü bir şekilde olması gerekir. Apoptozisin başlaması, kromatin kondensasyonu, hücre daralması ve membrana bağlı apoptotik cisimciklerin hücresel içeriklerinin dizilenmesi ile kendini ortaya koyar. Bu membrana bağlı cisimcikler fagositoz yapar ve apoptozisle inflamasyon meydana gelmez (29). Apoptozisi anlamak için nekrozisle karşılaştırılarak öğrenilmesi faydalı olacaktır. Nekroz fizyolojik bir ölüm şekli olmamasına rağmen apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik şartlar altında meydana gelebilir. Diğer bir ifadeyle apoptozis hem sağlık da hem de hastalık da karşımıza çıkmaktadır. Yapım (mitoz) ile yıkım (apoptozis) arasında kontrollü bir denge vardır. İşte bu dengenin apoptozisin lehine veya aleyhine bozulması birçok önemli hastalığın patogenezinde katkıda bulunur. Örneğin, apoptozis bazı viral enfeksiyonlarda (Epstein-Barr, insan papillom virüsü) baskılanabildiğinden, kanser gelişimine katkıda bulunabilir (10). Kanserli hücrelerin apoptoz yapabilme yeteneği azalmıştır (29).

3.1.5.3.6. P53 ve Apoptozis

Çok hücreli organizmalarda, gelişim, doku homeostazisinin korunması ve onkogenetik sürecin engellenmesi açısından apoptozis büyük önem taşır. Radyasyon, büyüme faktörlerinde azalma, onkogen aktivasyonu ve glukokortikoidler gibi bir çok iç dış etki apoptozisi uyurabilir. Apoptotik süreçte “effektör” moleküller proteoliz özelliğine sahip kaspaz adlı proteinlerdir. Kaspaz aktivasyonu neticesinde hücre yoğunlaşır, membranda balonlaşmalar oluşur ve DNA fragmente olur. Sonunda hücre parçalanır ve çevredeki hücreler tarafından sindirilir (204).

p53'ün aktive olması hücre üzerinde iki farklı etki gösterebilmektedir:

- 1) Hücre siklusunun duraklaması;
- 2) Apoptozis (194).

DNA hasarı söz konusu olduğunda bu etkilerden hangisinin ortaya çıkacağı muhtemelen hasarın şiddetine bağlıdır, hasar hafif ise tamirine zaman tanımak için siklus duraklatılmakta; aşırı ise apoptozis tercih edilerek muhtemel bir onkogenetik süreç engellenmektedir (204).

3.1.5.4. DNA Tamirinde Görev Alan Genlerde Ortaya Çıkan Değişiklikler

İnsanlarda gelişen kanserlerin nedeni %80 çevresel faktörlerdir. Gerek endojen gerekse ekzojen karsinojenler ve genotoksik olaylara maruziyet, hücre siklusunda yavaşlamaya neden olur. Normal koşullarda bu yavaşlama sürecinde hücreler DNA hasarını tamir etme fırsatı bulurlar. Tamir edilmemiş DNA hasarı, apoptozisin aktivasyon veya inhibisyonunda görev alan protoonkogen ve tümör süpresör genlerde mutasyonlara neden olur. DNA tamiri normal hücre siklusunun devamı için esastır ve hatalı DNA tamiri karsinogenez gelişiminden sorumlu önemli bir faktördür (193).

Benzo(a)pyren sigara dumanında bulunan, DNA hasarı yaratan bir karsinojendir. Sitokrom p450 ve peroksidazlar ile biyoaktivasyonu sonucu yüksek toksisiteye sahip elektrofilik ve reaktif serbest radikal ürünleri oluşur. Sonuçta, tek bir DNA lezyonunun tamir edilmemiş olması bile esansiyel bir genin transkripsiyonunu engelleyebilir. Tütünün içerdiği karsinojenlerin doğrudan DNA hasarı yapması nedeniyle DNA tamir kapasitesinin azalması tütüne bağlı kanser gelişiminde önemli rol oynar. Tütün hasarına bağlı DNA tamir kapasitesinin kişiden kişiye farklılık gösterdiği bilinmektedir (38, 193). DNA hasarını gidermek üzere işlev gören başlıca genler kromozom 3p üzerinde lokalizedir. Kromozom 3p kayıpları akciğer kanseri gelişimini 14 kat arttırmaktadır (48). Diğer DNA tamir genleri (ERCC1, XPO, XPF, XRCC3 ve XRCC1) ile artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır (47).

3.1.5.5. Büyüme Faktörleri ve Reseptörleri

Kanser hücreleri, çeşitli hormonlar üretirler ve bu hormonların hücre yüzeyindeki reseptörleriyle etkileşimi sonucunda kendi büyümelerini otokrin yollarla stimüle ederler (43). Neoplastik hücrelerin birçok büyüme faktörünün salınımı ile çoğalma avantajı sağladıkları bilinmektedir (147). Pek çok büyüme faktörü ve reseptörü akciğerde kanser hücreleri ve normal hücreler tarafından eksprese edilmektedirler (174). Bu büyüme faktörleri otokrin, parakrin ve jak stakrin yollarla kanser büyümesinde rol oynarlar (174, 183). Eğer bir tümör hücresi, hem bir büyüme faktörü hem de reseptörünü taşıyorsa kendisini uyararak büyüme halkasına sahip demektir. Buna “Otokrin Büyüme Halkası” denir. Otokrin hücreler normal hücrelerde de bulunur, ancak sadece fizyolojik uyarılara yanıt verirler. Dengeli büyüme için karşılıklı düzenleyici sistemler bir arada bulunur. Kanser hücrelerinde ise bu dengeler bozulmuştur (66). Ancak tek bir büyüme faktörü kanser gelişimini regüle edemez. Pek çok büyüme faktörü ve reseptörü “multiotokrin loop” oluşturarak etki gösterirler. Metastaz ve invazyonun da bu büyüme faktörleri ve reseptörlerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir (67, 174, 183).

3.2. Şizofreni

3.2.1. Şizofreninin Tanımı

Şizofreni, (Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association) DSM IV’te altı aydan uzun süren, en az bir ay hezeyan, halüsinasyon, dezorganize konuşma, dezorganize veya katatonik davranış ve negatif belirtilerden iki veya daha fazlasının olduğu bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Erken yaşlarda başlayarak hayat boyu devam eden, kötü seyirli ve kişilik yıkılması ile kendini gösteren bir hastalıktır (116). Semptomları bakımından heterojen özellikler gösterir ve yaşam boyu yaygınlığı yaklaşık

%1'dir ama etyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır (64, 130). Çok uzun zamandır şizofreninin ailesel geçiş gösterdiği bilinmektedir. Ancak kalımsal faktörlerin önemi yapılan ikiz, evlat edinme çalışmalarından elde edilen bilgilerle anlaşılmıştır. Aile, ikiz, evlat edinme çalışmaları şizofreninin etiolojisinde genetik faktörlerin varlığını göstermektedir; fakat yapılan analizler bu geçişin Mendelian modelini göstermekte yetersiz kalmaktadır. Bir diğer deyişle, kalıtım şekli kompleks ve non-mendeliyandır (169, 196).

3.2.2. Şizofreni Prevalansı

DSÖ'nün on ülkede gerçekleştiği epidemiyolojik araştırmada şizofreni yaygınlığının binde 0.07-0.14 arasında olduğu bildirilmiştir (77). Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığı (lifetime prevalence) %1-1.4 arasında olduğu belirtilmektedir. Yaşam boyu hastalanma riski (lifetime morbid risk) ise her iki cinsiyet için yine yaklaşık %1 olarak düşünülmektedir (52). Kabaca her yıl 10.000'de 1 kişide şizofreni geliştiği bildirilmektedir (60). Ender olarak şizofreninin epidemiyolojik literatüründe çok düşük yaygınlık oranları da bildirilmiştir. Eaton ve Weil 1955'teki çalışmalarında Kuzey Amerika'daki bir grupta şizofreni yaygınlığının oldukça düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ancak 1980'de Murphy aynı grupta bu oranı desteklememiştir. Torrey ve arkadaşları ise Papua Yeni Gine'de yaptıkları 1974'de yayınlanan araştırmalarında şizofreni yaygınlığının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir (22, 78). Londra'da gerçekleştirilen bir diğer araştırmada ise binde 5.13 gibi yüksek bir nokta yaygınlık (point prevalence) saptanmıştır. Sözü edilen araştırmada bu oran Londra'nın yoğun göç alan alt sosyo-ekonomik özelliklere sahip bölgesinde yapılmış olup, sosyo-demografik özelliklerin hastalık yaygınlığını etkilediğine işaret etmektedir (65).

3.2.3. Yaş ve Cinsiyet

Erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlar. Hastalığın başlama yaşı erkeklerde, 15-25, kadınlarda ise 25-35'dir. 10 yaşından önce 50 yaşından sonra nadirdir (60, 96, 177). Goldacre ve arkadaşları daha yakın bir çalışmada şizofreni sıklığını kadınlar için 100.000'de 11.4, erkekler için ise 100.000'de 15.1 olarak bildirmektedirler (55).

3.2.4. Risk Etkenleri

3.2.4.1. Genetik Etkenler

Genetik araştırmalar Kallmann'dan bu yana sürmektedir. Bu dönemde (1938-1946) araştırmacıların saptadıkları iki temel bilgi mevcuttur. İlki, şizofreninin şizofrenik üyelere sahip ailelerde daha sık görülmesidir. Diğeri ise hastalığın sıklığının akrabalığın yakınlığına göre artmasıdır (164). Akrabalık ilişkisi ile şizofreni arasındaki bağlantının yüksek oranda bulunduğu belirtilmiştir. Buna karşın zaman içinde yapılan araştırmalarda ikiz çalışmaları, evlat edinme çalışmaları ve aile araştırmalarında şizofrenideki genetik faktörlerin önemi vurgulanmıştır (26). Tüm araştırmalar şizofreniklerin akrabalarında şizofreniyi yüksek oranda bulmaktadırlar. Birçok araştırmada birinci derece akrabalarda bu hastalığın görülme oranı %10-15 arasında verilmektedir. Ebeveynlerden biri şizofrenik ise çocuklarda görülme oranı %12, ikisi şizofrenik ise bu oran %35-45 kadar olmaktadır. Herhangi bir akrabasında şizofreni olmayan insanlarda hayat boyu şizofreni gelişme olasılığı %1'dir. Herhangi bir akrabasında şizofreni olan bir kişide bu oran %2.5'a çıkmaktadır. Dizigotlarda kardeşlerden biri hasta ise bu oran %10-14, monozigotlarda ise bu oran %40-87 kadardır (140, 201). Genel toplumda oranın %1 kadar olduğu düşünöldüğünde genetik katkının önemi kolayca görölebilecektir (83, 87).

3.2.4.2. Toplumsal Etkenler

Şizofreni yaygınlığının özellikle sanayileşmenin yoğun olduğu büyük kentlerin alt sosyoekonomik kesimlerde yüksek olduğu bildirilmiştir. Sosyoekonomik koşullar ile psikiyatrik morbidite arasında sıkı bir bağ olduğu kanıtlanmıştır (65). Şizofreni toplumda her türlü sosyoekonomik ortamda görülebilmektedir. Ancak düşük sosyoekonomik kesimlerde enfeksiyonlar, doğum öncesi bakımın yetersizliği, yoksulluk ve buna bağlı daha çok stres faktörlerinin varlığı şizofreni sıklığı ve yaygınlığını arttıran bir etken olarak görülebilmektedir (68).

3.2.4.3. Doğum Komplikasyonları

Şizofrenide doğum komplikasyonları hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici belli başlı etkenler arasında yer almaktadır (69). Düşük doğum ağırlığı ve prenatal komplikasyonlar şizofrenik hastalarda kontrollere göre daha yaygındır (27, 79). Andreasen ve arkadaşlarının yaptığı nöroradyolojik çalışmalarda şizofreniklerin beyinlerinde ventriküllerdeki genişleme ve diğer morfolojik anomalilerin kontrollere göre daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Şizofreniklerde ventriküllerdeki genişlemenin hamilelik esnasında yada erken bebeklik dönemindeki nörogelişimsel bozuklukların bir sonucu olduğu düşünülmektedir (107, 133).

Annedeki preeklampsi çocukta şizofreni gelişmesi riskini arttırmaktadır, aynı zamanda fetal hipoksi de risk artırıcı faktörler arasında sayılmaktadır. Fetal hipoksinin yanı sıra hamilelik esnasındaki influenza, düşük doğum ağırlığı, Rh uyuşmazlığı gibi faktörlerin tek başlarına olmasa bile diğer faktörlerle birlikte şizofreni riskini arttıran etkenler olduğu düşünülmektedir (68, 83, 84, 127, 132, 166). Wright ve arkadaşları annenin II. trimesterde geçirdiği influenza enfeksiyonunun şizofreni riskini arttırdığını belirtmişlerdir. II. trimesterde geçirilen influenza enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan antikörlerin maternal

beyin harabiyetine yol açtığı; nörogelişimsel kusurlara yol açarak şizofreni gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (198). Kış ve ilkbahar aylarında doğanlarda da şizofreni riskinde hafif bir artış izlenmiştir (83). Ancak diğer çalışmalarda bu bulguyu destekleyen sonuçlar elde edilememiştir (46, 114).

3.2.5. Madde Kullanımı ve Şizofreni

3.2.5.1. Alkol ve Şizofreni

Alkol kullanım sıklığı (%63.3) ve alkol bağımlılık sıklığı da (%8.1) genel toplumdaki verilere göre daha yüksektir. Ülkemizde genel toplumda yapılan çalışmalarda alkol kullanım sıklığı %33.5 ve alkol bağımlılığı %0.8 olarak bildirilmiştir. (6, 91, 92). Birkaç çalışmada psikotik olgularda alkol kullanımının yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (34).

3.2.5.2. Şizofrenik Hastalarda Sigara Kullanımı

Genel olarak şizofreni hastalığı olan kişilerde %50-90 arasında sigara içim oranları bildirilmektedir (33, 73, 135, 149, 203). Türkiye’de de bu rakamlarla kısmen uyumlu olarak, ayaktan başvuran tüm psikiyatrik hastalarda sigara kullanım sıklığı %29 olarak bildirilirken şizofreni hastalığı olan hastalarda bu oran %45 ve %50 olarak aktarılmaktadır (188, 200). Araştırmacılar tarafından bu veriler toplumdaki sigara kullanımı oranları ile karşılaştırıldığında, Türkiye’de ve Japonya’da şizofrenisi olan hastalardaki sigara kullanımı oranlarının genel toplum ortalamalarından anlamlı düzeyde yüksek olduğu hesaplanmıştır (122, 188, 200). Şizofreni hastalığına sahip bireylerin daha yüksek nikotin ve katran içerikli sigaralar içtiği ve bu sigaraları bitişine çok yakın noktalarına kadar içtikleri gözlenmiştir (112, 135). Bu durum kendisini hastaların parmak ve tırnaklarında kalan sarımsı izler ve sigara yanıkları ile belli etmektedir (135).

3.3. Kanser ve Şizofreni

Kanserin şizofren hastalarda genel popülasyonda daha az yaygın olduğuna dair sayısız kanıtlar bulunmaktadır. Çok önceleri Strow ve arkadaşları, psikiyatrik hastaların kansere karşı bağımsızlık gösterdiklerini iddia etmişlerdir (178). Bu görüş daha sonraki yıllarda desteklenmiştir (56). Geçen 60 yılda yapılan sayısız çalışmalar, psikiyatrik hastalarda genel ölüm oranının, popülasyonun geriye kalanından daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu ölüm oranını kanserle bağlantılı olmadığını, diğer nedenlerin sebep olduğunu ortaya koymuştur. Ama bazı araştırmalar şizofreni ve kanser arasında istatistik olarak bir ilişki bulamazken, bazı araştırmacılar psikiyatrik hastalarda düşük oranda bir ilişki saptamışlardır. 1979'da Rice, sigara kullanmalarına rağmen uzun süreli kronik şizofren hastalarda bronş karsinomanın gelişmediğini öne sürmüştür (151). Bu iddia Craig ve arkadaşları tarafından desteklenmiştir Craig ve arkadaşları şizofren hastalarda akciğer kanser insidansının normalden düşük olduğunu bildirmişlerdir (35). Şizofrenik hastaların çocuklarının ve yakınlarının da kansere daha az yakın oldukları öne sürülmüştür (49).

3.4. Polimorfizm

3.4.1. Polimorfizmin Tanımı

Bir toplumda sadece tekrarlayan mutasyonlarla sürdürülmeyecek oranlarda var olan, nadir sıklıktaki, devamlılık göstermeyen iki veya daha fazla genetik özelliğin birlikte oluşumu durumudur. Eğer toplumun %2 veya daha fazlası nadir bir alleli taşıyorsa, bu durum polimorfiktir. Polimorfizmin tanımına uygun bir allel sıklığına ulaşmaya, seleksiyon neden olabilir. Bireyler arasındaki bu polimorfizm, restriksiyon enzimleri kullanılarak, karakteristik uzunluklarda "DNA parçacıkları" oluşturmak suretiyle belirlenebilir. Polimorfizm, restriksiyon parçacıklarının değişik uzunluklarda olmasına yol açar. Daha sonra işaretlenmiş

(radiolabeled) tek zincirli DNA (prob), restriksiyon fragman DNA'nın homolog dizinlerine bağlanır. Bu kombinasyon restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) olarak adlandırılır. RFLP'lerin değişik boyutlarda olması, elektroforezde X ışınları ile görülebilen bantlar oluşmasına yol açar. Bir ailenin üyelerinde, hastalık ve bir RFLP beraberliği gözleniyorsa, bu durum gen mutasyonunu veya hastalığı oluşturan gene bağlı bir belirleyiciyi temsil edebilir. Bu şekilde hastalıkla ilişkili genin genel kromozomal yerleşimi tespit edilebilir ve daha özgün yeri bulunmaya başlanabilir (98).

Diğer bir polimorfizmde değişken sayıda birbiri ardına gelen tekrarlar (VNTR = variable number of tandem repeats) olarak adlandırılır. Bunlar göreceli olarak daha kısa oligonükleotid dizinlerinden oluşur. Minisatellit olarak da adlandırılır. Bu polimorfizmde, DNA restriksiyon fragmanlarının uzunluğundaki değişiklik, iki komşu restriksiyon fragman bölgesinin arasındaki kısa oligonükleotid dizininin sayısından kaynaklanır. Örneğin: 100 baz çifti uzunluğundaki dizin iki komşu restriksiyon fragman arasında çok sayıda tekrarlanabilir. Birbiri ardına olan tekrarların sayısı mendelian genetikle geçer ve birçok alleli (her biri belli sayıda nükleotid tekrarı ile tanımlanan) vardır (98). Eğer bu dizin birbiri ardına tekrarlanan kesintisiz en az 20 birimden oluşuyorsa, lokusun %60-70 oranında heterozigot olduğu söylenebilir. Bu kısa DNA fragmanları, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak amplifiye edilebilir. Daha sonra bu amplifiye edilmiş mikrosatellitler, otoradyografi ile belirlenir (4, 98). Aynı genin değişik formları alleller olarak adlandırılır. Aralarındaki varyasyon spesifik gene ve diğer bir çok faktöre bağlı olarak açık bir fenotipik etkiye sahip değildir veya majör bir olayla sonuçlanmaz. Eğer bir varyant minimal bir fenotipik etkiye sahipse buna polimorfizm denir. Enzim ve protein değişiklikleri ile ilgili araştırmalar, insanda yapısal gen lokuslarının en az %30'unun polimorfik olduğunu göstermiştir (4).

3.4.2. Polimorfizmin Çeşitleri ve Tıpta Kullanım Alanları

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) genomda spesifik bir bölgedeki tek bir bazda meydana gelen değişikliktir. Çoğunlukla her iki allelde de meydana gelir. İnsanlarda her 1000 bazda bir görülme sıklığı vardır. Bugüne kadar insan genomunda milyonlarca SNPs bulunmuş olması, hem doğal hem de hastalık fenotiplerine katkıda bulunan genetik faktörlerin tanımlanması açısından çok önemlidir. Polimorfizmler insan genetik araştırmalarında anahtar bir fonksiyon üstlenmiştir. Bir genin farklı kalıtım kalıplarının öngörülebilmesi veya genomun farklı segmentlerinin birbirinden ayırt edilebilmesi önemli bir konudur. Bu açıdan şu anda DNA polimorfizm çalışmalarında ve bulunan polimorfizm sayısında bir patlama yaşanmaktadır. Polimorfizm bu açıdan bir genetik marker gibi görev yapmaktadır. Böylece polimorfizmler şu alanlarda kullanıma girmiştir: ebeveynlik testi, suçluların tanımlanması, organ transplantasyonları için doku tiplmesi, yetişkin bireylerin diyabet ve kanser gibi, toplumda sık görülen hastalıklara yatkınlıklarının düşük veya yüksek risk tarzında belirlenmesi, genetik hastalıklarının heterozigot taşıyıcılarının tespiti, bir kromozomun özel bir bölgesindeki bir genin bağlantı analizi ile haritalanması (97, 172).

3.4.3. Şizofrenide Riskli Genleri Tanımlamak için Kullanılan

Yöntemler

Günümüze kadar şizofreninin genetik yönünü tam olarak ortaya koyabilmek için birbirinden farklı birçok yol izlemiş ve bu konuda oldukça ileri mesafeler katedilmiştir. Özellikle son yıllarda moleküler genetik analizlerin çok komplike olanlarının kolayca yapılabilir hale gelmesi ile birçok hastalıkta olduğu gibi şizofrenide de etyopatogeneze yönelik hayli fazla sayıda genetik teori ortaya atılmıştır. Şizofrenide moleküler genetik risk faktörlerini araştırmak üzere birbirini tamamlayıcı özelliğe sahip üç çalışma stratejisi izlenmiştir: Ayrışma

(segregasyon), bağlantı (linkage) ve ilişki kurma (assosiasyon) analizlerini içeren istatistiksel analizler, hastalığın kalıtım şeklini ve genlerin kromozomal yerleşimini araştırmak için kullanılır. Her ne kadar şizofreni spektrumunda tanınan karışıklıklar gün geçtikçe artsa da bağlantı ve asosiyasyon çalışmaları probandların diyagnostik durumlarının kesin bir şekilde 2 temel kategoriye indirgenmesini gerektirir: etkilenmiş bireyler ve etkilenmemiş bireyler. Bu da hayli zorluk çekilen konulardan biridir (98, 109)

3.4.3.1. Şizofrenide Sitogenetik Anormallik Çalışmaları

Translokasyonlar ve delesyonlar gibi kromozomal yeniden düzenlenmeler ile şizofreni arasında bir ilişkinin olduğu ileri sürülmektedir. Velo-kardiyo-fasiyal sendromlu bireylerde daha fazla oranda şizofreni görüldüğü rapor edilmiştir (126). Bu sendromda kromozom 22q11'de küçük interstisyel delesyonlar (2-3 Mb uzunluğunda) olduğu tespit edilmiştir. Bu bölge aynı zamanda bir şizofreni popülasyonunda SNP markerleri kullanılarak yapılan aile temelli bağlantı dengesizliği (linkage disequilibrium) haritalamasında da gösterilmiştir (108, 180). Bu bağlamda geniş bir İskoçyalı ailede dengeli bir resiprokal translokasyonun t(1;11) kalıtıldığı bulunmuştur. Görüldüğü gibi bu translokasyon 1 numaralı kromozom üzerinde bulunan ve fonksiyonu bilinmeyen iki geni bölerek direkt olarak etkilemektedir (181).

3.4.3.2. Şizofrenide Moleküler Genetik Çalışmaları

3.4.3.2.1. Şizofrenide Ayrışma (Segregasyon) Çalışmaları

Ayrışma analizleri, bir soyağacında gözlenen hastalık sıklığını, öne sürülen kalıtım yoluyla karşılaştırarak doğruluğunu test eder. Şizofreninin genetik kalıtımı göz önüne alındığında majör bir genin varlığının gösterilemeyişi, bu yöntemin değerini ve güvenilirliğini azaltmaktadır (98).

3.4.3.2.2. Şizofrenide Bağlantı Çalışmaları

Bağlantı analizleri, belirli bir soyağacında gözlenen hastalık ve genetik odak belirleyicilerinin (lokus marker) birlikte görülmesinin hastalığa yatkınlıkta o odakla ilgisi olup olmadığını test eder. Basit anlamda bağlantının saptanması, aynı kromozomda hastalık geniyle işaretleyici lokusun birbirine yakın olduğunu gösterir. İnsan kromozomunun komşu kısımları anne-babadan çocuklara genellikle bütün bir birim olarak geçer, bu yüzden hastalığa yatkınlık yapan gen, aile içinde özel işaretleyici kalıtımıyla ilişkilidir. Bununla birlikte birbiriyle ilişkisiz ailelerde hastalık geni farklı işaretleyici içeren bir bölgede yer alabilir, bu da bağlantı çalışmaları için niçin aile çalışmalarına ihtiyaç olduğunu açıklamaktadır (173).

Bilinmeyen genlerle uğraşırken en geçerli yöntem bağlantı analizleridir.

Bağlantı analizlerinin yürütülebileceği üç yol vardır: (173).

1. Anormal bir proteinin belirlenmesi.
2. Özel bir nükleik asit dizisinin belirlenmesi.
3. Şizofreni ile ilişkili gen veya genlere bağlı.

Bağlantı analizleri, çeşitli genetik belirleyicileri kullanır. Bağlantı çalışmalarında amaç; kromozomal lokasyonu belli olan bir DNA markeri taşıyan birkaç etkilenmiş bireye sahip ailelerde bu hastalığın birlikte geçiş (co-transmisyon) kalıbını çıkarmaktır. Başlangıçta şizofreni ile ilgili bağlantı çalışmalarının büyük bölümü etkilenmiş bireylerden üremiş geniş ailelerde yapılmıştır. Bu tip soyağaçlarına sahip ailelerin en azından bir kısmında allellerin yeterli güçte birbirinden ayrılması ve bulguların tekrar edilmesi ümit edilirdi fakat bu gerçekleştirilemedi. Büyük ailelerde tespit edilen bulgular başlangıçta pozitif sonuçlar vermiş ancak daha sonra bunların tekrarı gösterilememiştir (173). Birbiri ardına yapılan bir çok çalışma bağlantının tekrarlanabilir olduğunu gösterememiştir. Büyük uluslar arası kollaboratif çalışmalarda 22q11, 6p24-22,

8p22-21 ve 6q kromozomlarında bazı bulgular elde edilmiştir (2, 106). Yine bazı bölgelerde 13q14.1-q32, 5q21-q31 ve 10p15-p11 kromozomlarında uluslar arası konsorsiyumlar tarafından yeterli bulunmayan diğer bazı bağlantı bulguları elde edilmiştir (21, 182). Bunların dışında kollaboratif çalışmalarla şu anda halen incelenmekte olan kromozomlar 1q21-q22 ile 18p22-p21 lokuslarıdır (20, 165).

3.4.3.2.3. Şizofrenide Asosiyasyon Çalışmaları

Genetik asosiyasyon çalışmaları bir grup hasta ve sağlıklı kontrol bireylerde genlerin allelik sıklıklarının karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Diğer bir deyişle asosiyasyon çalışmaları küçük etkili genleri kuvvetli bir şekilde tanımlamaya verilen addır. Bütün genomu asosiyasyon ile taramak günümüzde mümkün olmayacağı için araştırmacılar test etmek üzere spesifik genleri ve lokusları seçmek zorundadırlar. Bir gen ya fonksiyonel olarak adaydır yada pozisyonel olarak adaydır veya her ikisinin kombinasyonu söz konusudur (85).

Hastalık geni henüz tanımlanmamış hastalıklarda (bipolar affektif bozukluk ve şizofreni gibi), bağlantı analizleri, ilişki kurma analizlerine göre çok daha üstündür, çünkü ilişki kurma analizlerinde tek bir gen lokusunun farklı allelleri araştırılır. Bireylerde polimorfizm gösteren lokuslar (HLA, kan grubu antiijenleri vs.) bu yöntem için kullanılır (87, 90). Şizofrenideki bağlantı bulgularının sıhhatinden emin olunamadığı için günümüze kadar yapılan çalışmaların çoğu fonksiyonel aday genler üzerinde yoğunlaşmıştır. Fakat asosiyasyon çalışmaları bazı potansiyel problemleri beraberinde taşımaktadır. Etyolojisi bilinmeyen şizofreni hastalığı ve benzeri bozukluklar için potansiyel aday genlerin, insan genomunda bulunan yaklaşık 30-35 bin gen arasında aranması zorunluluğu nedeniyle bu asosiyasyon çalışmaları sınırlı bir etkinliğe sahip olmaktadır. Her bir genin şizofrenide rol alması açısından düşük bir öncelik ihtimaline sahip olması nedeniyle bu çalışmalardan pozitif sonuç almak bir hayli güçtür (138). Diğer bir problem de, bir çok araştırmacının, çalışma için seçilen

vakaların ve kontrol gruplarının genetik yapılarındaki bilinmeyen farklılıklara bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlara ulaşılacağı ihtimalini ekarte edememesidir. Bu tür problemler aile temelli çalışma metotlarında ön plandadır fakat bütün aile üyelerinden alınacak yeterli sayıda örneği toplamak bir hayli güçtür (134). Son iki problem ise; pozitif bulguların tekrarlanabilirlik yorumlarıyla ilişkilidir. İlk çalışma eğer yanlış pozitif (false positive) ise tekrarlanabilirlik problemleri hale gelir. Bununla beraber, daha sonraki çalışmalar yanlış negatif (false negative) olabilir. Bu açılarından bakıldığında günümüze kadar yapılan şizofreni asosiyasyon çalışmaları, küçük genetik etkileri güvenilir bir şekilde ortaya koyabilmekten uzaktır. Buna rağmen son teknolojik gelişmelerle çalışmalara ayrılan zamanın bir hayli kısaltılması, genom çapında tarama yapabilmeyi mümkün hale getirmektedir. Bu teknolojik gelişmelerden bir tanesi DNA mikroarray sistemleridir ki bunlar bir deneyde binlerce SNPs'in genotipini ortaya koymak için spesifik olarak dizayn edilmiş sistemlerdir. Asosiyasyon çalışmalarında en çok kullanılan testlerden birisi ise geçiş dengesizliği (transmission disequilibrium) testidir. Bu test özellikle vaka kontrol çalışmalarında eskiden kullanılan testlerle karşılaştırıldığında daha güvenilir sonuçlar vermektedir (88).

3.5. Çalışmanın Amacı

Kanser oluşumuyla sonuçlanan temel anormallik hücrelerin kontrolsüz proliferasyonudur. Başlıca 3 grup genin mutasyonunun buna neden olduğu bilinmektedir. Bunlar; onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleri olarak sınıflandırılmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerden biri olan p53'de oluşan mutasyonlar tüm kanserlerde görülen en yaygın değişikliklerdir. Şizofreni dünya popülasyonunun %1'ini etkileyen nöropsikiyatrik bir bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok fizyolojik, çevresel, biyokimyasal ve genetik faktörler etyopatogenezinden sorumlu tutulmakla birlikte henüz kesin olarak ortaya konulabilmiş bir sebebi yoktur. Şizofrenik hastalarda kanser insidansı düşüktür.

Özellikle şizofrenik hastalarda akciğer kanser insidansı, genel popülasyonunkinden daha düşüktür. Bu beklenilmedik bir durumdur, çünkü şizofrenili hastalarda sigara içenlerin oranı, genel popülasyonunkinden çok yüksek olarak bulunmuştur.

p53 tümör baskılayıcı gen, genetik yatkınlık için aday bir gen olarak düşünülmektedir. p53 gen, akciğer kanserini de kapsayan bütün kanser tiplerinde en fazla mutasyona uğrayan genlerden biridir. p53'de yaygın olarak belirlenen polimorfizmler genellikle kodon 72'de gerçekleşmektedir. Bu çalışmada p53 gen dizisindeki iki polimorfik bölgenin incelenmesi planlanmaktadır. Bu bölgeler; 4. ekzonda kodon 72'de BstUI RFLP ve 6. intronda MspI RFLP'dir. BstUI RFLP; ya prolini (CCC, allel A1) ya da arginini (CGC, allel A2) şifreleyen kodon 72'deki SNP'yi tanıır. PCR ve restriksiyon enzim analizleriyle (BstUI veya MspI) tanımlanabilmektedir. p53 RFLP ve SNP'lerine dayalı yöntemler, bireysel yatkınlığın tespit edilmesine ve akciğer kanseriyle, p53 genindeki bu polimorfik bölgelerin ilişkisinin tespit edilmesine imkan sağlamaktadır.

Sunduğumuz bu araştırma konusuna ilişkin oldukça sınırlı sayıda literatür kaynağı mevcuttur. Bu nedenle konunun daha geniş sayıda bilimsel çalışma ile desteklenmesi, şizofreninin kanserle ilişkisinin moleküler genetik boyutunun ve patogenezinin aydınlatılmasında bilimsel düzeyde anlamlı katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı;

1. p53 genindeki kodon 72 polimorfizminin şizofreni ve akciğer kanseriyle ilişkisini ortaya koymak için şizofrenik ve akciğer kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarında bu polimorfizmin Türk popülasyonundaki insidansını araştırmak,

2. Türk toplumunda şizofreni ve akciğer kanserli hastalarda p53 geninin iki restriksiyon bölgesindeki polimorfizmi araştırmak,

3. Şizofrenik bozukluk ve kanser arasındaki ilişkiyi tespit etmek,

4. Türk popülasyonunda akciğer kanser ve şizofrenik hastalarda p53 kodon 72 polimorfizminin genotipik insidansını araştırmak ve akciğer kanser riski ve prognozunun bu polimorfizmle ilişkisini ortaya koymaktır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi ve Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin göğüs hastalıkları ve onkoloji servislerinde ilgili uzmanlık düzeyinde histolojik olarak akciğer kanser tanısı almış 100 Türk ve Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde DSM IV kriterlerine göre şizofreni tanısı almış 100 Türk hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubunu ise, psikiyatrik hastalıklar başta olmak üzere organik ve kronik hastalığı ve akciğer kanseri olmayan, yaş dağılımı hastaların yaş dağılımına uygun olan sağlıklı gönüllü 100 kişilerden oluşturuldu. Akciğer kanser grubunda 90 erkek ve 10 kadın olarak, şizofreni hastalarının cinsiyet dağılımı ise 54 erkek ve 46 kadın olarak belirlendi. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımına bakıldığında; 59 erkek ve 41'inin kadın olduğu gözlemlendi. Akciğer kanserli hastaların yaş ortalaması 60.7 ± 10.8 , şizofrenik hastaların yaş ortalaması 37.2 ± 10.0 , kontrol grubu yaş ortalaması 50.3 ± 17.4 ve çalışma gruplarının genel yaş ortalaması 49.4 ± 16.3 olarak belirlendi.

Kan örnekleri hastaların kendilerinin, birinci derece yakınlarının ve hekimlerinin rızası ile alındı. Şizofreni hastaları birbirinden farklı dört psikiyatristin (bir grup hasta için H. Tutkun, H. Herken, diğer bir grup hasta için MN Namlı, M. Yanık) değerlendirmelerine göre belirlendi. Çalışma öncesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun onayını içeren etik rapor alındı. Araştırılacak hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek onayları ile birlikte rıza formları alındı. Moleküler incelemeler için hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerin antekübital veninden daha önceden hazırlanmış EDTA'lı tüplere 2 ml kan alındı. Kontrol grubu ve hastalardan alınan kan örnekleri $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklanarak en geç 20 gün içerisinde DNA izolasyonu yapıldı. Periferik kandan DNA izolasyonu için yüksek tuz konsantrasyonunda çöktürme metodu uygulandı (14, 118).

4.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Mikrosantrifüj (Ole Dich Instrumentmakers APS, type 157.MP, Germany ve Eppendorf microcentrifuge yupe 5415C, Germany), Elektronik hassas terazi (Shimadzu Corporation Libror AEG-320, Japan), pH metre (Hana Instruments HI8521 pH meter, Italy), Hız ayarlı vorteks (Labinco 121, The Netherlands), 37 °C'ye ve 65 °C'ye ayarlanabilecek su banyosu (Kötterman labortechnic type 3643, Germany), Etüv (Nüve EN 400), Enjektörler, Pipetler, Elektroforez aparatı (1200V-500mA E815 Belgium), Electrophoresis box (Consort N.V.Parklaan 36 B-2300 Turnhout, Belgium), Eppendorf Mastercycler gradient (Netheler Mlnz GmbH, 22331 Hamburg, Germany), UV lambası ve ilgili okuma, kaydetme, fotoğraf alma ünitesi (TCP-20-M, Vilber Lourmat, Cedex, France), Steril 1.5 ml, 0.5 ml ve 0.2 ml'lik Eppendorf santrifüj tüpleri.

4.3. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

İzopropanol, %70'lik etanol, borik asit, EDTA, bromphenol blue, Agaroz, Ethidium bromide, TRIS baz, Magnezyum asetat, SDS (Sodyum dodesil sülfat), Amonyum klorür, Potasyum bikarbonat TRIS-asetat, Deoksinükleotid trifosfat (dNTP) seti (dATP, dGTP, dCTP,DTTP), Distile su, 50 bp ve 100 bp'lik DNA boyut markerları.

4.4. Kullanılan Solüsyonların Hazırlanması

4.4.1. Tam Kandan DNA izolasyonu için Kullanılan Solüsyonlar

A. Red Cell Lisis Solüsyonu:

500 ml stok için:

Amonyum klorür	41 gr
Potasyum bikarbonat	5 gr
0.5 M EDTA	10 ml

Kullanılacak solüsyon için; stoktan 100 ml üzerine 900 ml distile su eklenir. +4 °C’de saklanır.

B. Cell Lizis Solüsyonu:

100 ml için;

SDS (Sodyum dodesil sülfat) 2 gr

0.5 M EDTA 5 ml

C. Protein Presipitasyon Solüsyonu:

50 ml için;

Amonyum Asetat 38.54 gr

4.5. Kandan DNA İzolasyonu

DNA saflaştırılması Promega firmasına ait Wizard Genomic DNA Purification Kitin (Kat no: A1125, Madison, WI, USA) genel kurallarına uymak koşuluyla bazı modifikasyonlar yapılarak manuel olarak yapıldı. Gerçekleştirilen deney aşamaları aşağıda sıralandığı gibidir:

1. EDTA’lı tüple alınan 2ml kan falkon tüpüne aktarıldı, üzerine 8 ml Red Cell Lizis solüsyonu konuldu. 5-6 defa alt üst edilerek ve 20 dakika oda ısısında bekletildi.(Bu aşamada eritrositler parçalanmaktadır.)
2. 2000 rpm’de 10 dakika santrifüj yapıldı. Alttaki beyaz kısma (pellet) zarar vermeden mümkün olduğu ölçüde fazla süpernatant uzaklaştırıldı ve atıldı.
3. Dipte kalan lökosit pelleti iyice vortekslendi ve üzerine 2ml Cell Lizis solüsyonu eklenerek yeniden vortekslendi ve 37°C’de etüvde 1 gece yada homojenize oluncaya kadar bekletildi.
4. Homojenize olduktan sonra üzerine 700 mikrolitre protein presipitasyon (protein çöktürme) solüsyonu eklendi.10-20 saniye kadar iyice vortekslendi. 3000 rpm’de 20 dakika santrifüj edildi..

5. Süpernatant kısmı temiz bir falkon tüpteki 2ml izopropil alkol üzerine aktarıldı. Sürekli alt üst edilerek ve ters çevrilerek karıştırıldı. Beyaz iplik görünümündeki DNA, görülebilen bir kitle oluncaya kadar bu çevirme işlemine devam edildi. Bazı numunelerde görülebilen kümeler oluşurken diğer bazılarında çok küçük miktarda iplikçik görüldü.
6. 13000-16000 rpm'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Süpernatant kısmı atılarak dipte kalan DNA'nın üzerine % 70'lik etanol eklendi. Alt üst yapılarak DNA pelleti ve tüpün kenarları yıkandı. Yukarıdaki santrifüjleme işlemi tekrarlandı.
7. Etanol dikkatlice aspire edildi. Bu aşamada DNA çok gevşek olduğundan dikkatli olmak gerekir. Tüpler temiz kurutma kağıtlarının üzerine ağızları alta gelecek şekilde yerleştirilerek oda sıcaklığında DNA kurumaya bırakıldı.
8. DNA örneği kuruduktan sonra üzerine 200 mikrolitre DNA rehidratasyon solüsyonu (veya distile su) eklendi. DNA'yı rehidre etmek için 65 °C'de 1 saat inkübe edildi. (Alternatif olarak DNA bir gece boyunca oda ısısında veya +4°C'de rehidre edilebilir, aynı sonuç elde edilebilir.)

4.6. Kullanılan Primer Dizileri

Ekzon 4'deki (kodon 72) BstU I ve intron 6'daki Msp I RFLP yapılması için primer alındı. Çalışmada kullanılacak olan primer (oligonükleotid) IDT (Integrated DNA Technologies, Inc, Coralville, IA, USA) firmasına sentezletirildi. PCR deneylerinde kullanılacak olan oligonükleotidler, insan DNA'sı üzerindeki ilgili gen bölgesinin amplifikasyonunu gerçekleştirmek için kullanıldı. Satın alınan primerlerin nükleotid sekansı ve orijini aşağıda belirtilmiştir:

BstUI (ekzon 4)RFLP:

Sense: 5' TTT CAC CCA TCT ACA gTC CC 3'

Antisense: 5' ACC TAg GCT CAg ggC AAC TgA CCg 3'

MspI (İntron 6) RFLP:

Sense: 5' TAT gAg CCg CCT gAg gTC Tgg 3'

Antisense: 5' TAC Agg CAT gAg CCA CTg CgC 3' (14,

118).

Kullanılan polimorfik belirleyicilerin PCR işlemi sonucunda elde edilen ürün boyları Genome Database'dan (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/entrez/map_search) elde edildi (Tablo 1).

Tablo 1: Kullanılan primerlerde elde edilen ampikon boyları.

Polimorfik Belirleyici	Boy (Baz Çifti: bç)
Ekzon 4 kodon 72 BstUI polimorfizm	
(CGCC yokluğunda)	318
(CGCC varlığında)	182-136
İntron 6 MspI polimorfizm	
(CGCC yokluğunda)	240
(CGCC varlığında)	164-76

4.7. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile DNA Amplifikasyonu

PCR, DNA üzerinde incelenmesi istenen bölgenin oligonükleotid primerler kullanılarak çoğaltılması esasına dayanır. Bu yöntem ısı ile DNA molekülünün çift zincirinin birbirinden ayrılması (denatürasyon), primerlerin ayrılmış olan DNA zincirine bağlanması (annealing) ve DNA polimeraz enzimi tarafından hedef bölgenin sentezlenmesi (extension) olarak üç aşamadan oluşur. Bu aşamaların 35-40 döngü halinde tekrarlanması sonucunda, incelenmek istenen DNA bölgesi çoğaltılmış olur. Çalışmada PCR için uygulanan protokol Tablo 2'de verilmiştir (123, 176, 192).

Kullandığımız primerlerin DNA'ya bağlanabilmesi için PCR sırasında, E4 Sense: 5'-TTT CAC CCA TCT ACA gTC CC-3' ve E4 Antisense: 5'-ACC TAG GCT CAg ggC AAC TgA CCg 3' 58 °C, İ6 Sense: 5'-TAT gAg CCg CCT gAg gTC Tgg-3' ve İ6 Antisense: 5'-TAC Agg CAT gAg CCA CTg CgC-3' için 60 °C düzeyde ısıtma işlemi uygulandı. PCR profilinin birinci aşaması çift sarmal DNA moleküllerini denatüre etmek için yalnızca bir döngü olmak üzere 5 dakika 95 °C'de gerçekleştirildi. PCR profilinin ikinci aşaması 95 °C'de 1 dakika denatürasyon (melting), 58 °C'de 2 dakika bağlanma ve 72 °C'de 2 dakika uzatma 35 döngü üzerinden gerçekleştirildi. Bu tür çalışmalar için yapılan PCR analizleri kalitatif amaçlı olarak yapıldığında ikinci segmentin döngü sayısı rutin olarak 35 olarak belirlendi. Bu sayıdaki döngüler ilgi duyulan genin transkriptlerini çoğaltmak için genellikle yeterlidir. Üçüncü aşama olan en son döngüdeki uzatma periyodu 72 °C'de 12 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi ve örnekler + 4 °C'ye kadar hızla soğutuldu.

PCR ile 100-2000 baz çifti arasındaki uzunluklar etkin bir şekilde amplifiye edilebilir. Amplifikasyonun döngü sayısı ve sarmallaşma derecesi, amplifiye olacak hedef DNA'ya kullanılan primerlere bağlıdır. Genellikle 50 yada 100 µl'lik reaksiyon için yeterlidir. Doku yada diğer materyallerden DNA elde ederken, DNA'nın diğer protein yada doku artıklarından arındırılması gerekir. PCR işleminde yüksek kaliteli malzeme kullanılması ve deoksiribonükleotidlerin seçimi çok önemlidir. Denatürasyon ve bağlanma zamanı genellikle 30 saniye-1 dakika arasında tutulur. Sentez zamanı ise genellikle her bir kilo baz için 1 dakika civarındadır. PCR'ın en son döngüsünden sonra 12 dakikalık son ekstansiyon uygulanması ürünün miktarını artırır. Daha sonra bu PCR ampliconları agaroz jel elektroforezi ile analiz edilir. Genellikle total PCR ürününün %40'ı agaroz jel elektroforezinde koşular. Agaroz jelin yüzdesi DNA fragmentlerinin beklenen

hacimlerine göre belirlenir. PCR işleminin ardından hedef DNA bölgesinin amplifikasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini kontrol etmek için jelde koşturulur. PCR ürünü jelde koşturulurken boyutunu belirleyebilmek için DNA boyut belirleyicisi (marker) kullanılması gerekir. PCR ürününün ilgili bölgesinin kesimi restriksiyon endonükleaz enzimi ile gerçekleştirildi.

Tablo 2: Polimeraz zincir reaksiyon protokolü.

Stok	25 µl için kullanılan	Son konsantrasyon
10XPCR buffer	3 µl	1X
25mM MgCl ₂	3 µl	2.5 mM
25mM dNTP	3 µl	2.5 mM
Primer “ Sense” 20 ng/ 1µl	1 µl	20 pmol
Primer “Antisense” 20 ng/ 1µl	1 µl	20 pmol
Taq DNA polimeraz 5U/µl	0.2 µl	0.5 U
Genomik DNA	4 µl	100 ng
dH ₂ O	10.8 µl	

PCR cihazındaki işlemler:

Bağlanma derecesi 58 °C olan bir primer için örnek PCR:

1. 94 °C 5 dakika
2. 94 °C 1 dakika
3. 58 °C 1 dakika
4. 72 °C 1 dakika
5. 2,3 ve 4. basamaklar 35 kez tekrarlanır.
6. 72 °C 12 dakika
7. +4 °C

4.8. Deneylerde Kullanılan Marker DNA'ları Hazırlanması

Deneyler boyunca iki DNA boyut marker kullanıldı. Bunlar 50 bp ve 100 bp'lik DNA markerleridir (Fermentas). Bunlardan ilki 50 ile 1000 baz çiftlik DNA'ların tanınmasına imkan sağlarken, ikincisi 100 ile 3000 baz çiftlik DNA oligonükleotidlerinin tanınmasına yardımcı olabilmektedir. Agaroz jel elektroforezinde marker olarak kullanılmak üzere hazırlanan bir marker DNA şeması aşağıda verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: DNA boyut marker protokolü.

Komponent	Jeller	
	Agaroz jel	Poliakrilamid jel
DNA boyut marker (0.5-1µg)	1-2 µl	1-2µl
6X Loading boya solüsyonu	1 µl	0.5µl
Deiyonize su	4 µl	1.5 µl

4.9. Restriksiyon Enzimleri ve Modifikasyon Enzimleri

PCR ürününün ilgili bölgesinin kesimi için kullanılan *Bacillus stearothermophilus* bakterisinden elde edilen BstUI (New England BioLabs, UK ltd) (Total 5,000 U, 10,000 U/ml) ve *Moraxella bakterinden* elde edilen MspI restriksiyon endonükleaz enzimleri (New England BioLabs, UK ltd) (Total 5,000 U, 20,000 U/ml) New England Bio Labs'dan satın alındı. Bu enzimlerin kesme sekansları aşağıda gösterildiği gibidir:

Exon 4 codon 72 BstUI için:

5'...CG[▼]CG...3'

3'...GC[▲]GC...5'

İntron 6 MspI için:

5'...C[▼]CGG...3'

3'...GGC[▲]C...5'

Restriksiyon endonükleazlarla ilgili bu verilere internetteki <http://www.neb.uk.com> adresinden ulaşmak mümkündür. Taq DNA polimeraz enzimi Promega firmasından satın alındı (Madison WI, USA) (Total 500 U, 5 U/µl). Deneylerde 25 µl master miks solüsyonunun içinde kullanılacak olan 10X buffer (50 mM KCL, 10 mM Tris HCl (pH 9), % 0.1 triton X-100) ve 25 mM MgCl₂ çözeltileri enzimin ticari kutusunun içinde mevcuttu.

4.10. Restriksiyon Enzimi ile DNA'nın Sindirim Analizi

Bu çalışmada p53 gen dizisindeki iki polimorfik bölgenin incelenmesi planlanmaktadır. Bu bölgeler; 4. ekzonda kodon 72'de BstUI RFLP ve 6. intronda MspI RFLP'dir. Bu nedenle, çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının DNA'ları BstUI ve MspI restriksiyon enzimleri ile sindirildi. Bu işlemler için gerekli olan temel kurallar iki ayrı araştırmadan elde edildi (9, 160). Sindirim için gerekli olan stok tamponlar (10X) enzimlerle birlikte hazırlandı. Sindirim tamponunun içeriği şu şekilde idi: 50 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl (pH 7.4), 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 µg/ml Bovine Serum Albumin (BSA) ve % 50 gliserol. Genel kural olarak her µg DNA için 1 ünite enzim kullanıldı.

Tamponların ve enzimlerin hacimleri en son hacmin %10'unun altında tutulmaya çalışıldı. Örneğin final hacim olarak 10 µl olan sindirim karışımının içinde maksimum 0.5 µl ve 2 µl tampon vardır. İnkübasyon sıcaklığı restriksiyon enziminin satın alındığı firmanın önerisine göre ayarlandı. BstUI için 60 °C ve MspI için 37 °C olarak belirlendi. İnkübasyon zamanı BstUI restriksiyon enzimi için 2 saat ve MspI restriksiyon enzimi için 3 saat olarak belirlendi. Halihazırdaki bilinen sekans verileri ile belirlenen ve beklenen bantların hacimleri, bu çalışmada elde edilen bantların genişliği ile karşılaştırıldı. Beklenen fragmentler Ekzon 4

kodon 72 BstUI polimorfizminde CGCC bölge varlığında 182 ve 136 bç ve İntron 6 MspI polimorfizminde ise CCGG site varlığında 164 ve 76 bç uzunluğunda fragmentlerdir. BstUI ve MspI enzimlerinin kesecek bir bölgesi varsa ilk iki uzunluğa sahip fragmentler elde edilmekte kesecek bölge yoksa BstUI için 318 bç ve MspI için 240 bç olarak bütün şekilde kalmaktadır.

BstUI enziminin ünite tarifi: 60 °C de 1 saatte 50 µl hacmindeki deney ortamında 1µg DNA'yı tamamen sindirmek için gerekli olan enzim miktarıdır.

MspI enziminin ünite tarifi: ve 37 °C'de 1 saatte 50 µl hacmindeki deney ortamında 1µg DNA'yı tamamen sindirmek için gerekli olan enzim miktarıdır.

4.11. TBE (Tris-Borat-EDTA) Tamponu Hazırlanması

DNA jel elektroforezi Aaij ve arkadaşlarının metoduna göre (1) daha önce uygulandığı gibi yapıldı (24). Agaroz, sigma firmasından satın alındı (Sigma, Germany). Koşma tamponu olarak Tris-Borat-EDTA (TBE) tamponu (0.5X) kullanıldı. Bu tamponun stok şekli olan 5X tamponu şu şekilde hazırlandı: 54 gr TRIS-base, 27.5 gr borik asit, 20 ml 0.5 M EDTA (pH 8) 1L distile ve deiyonize suda çözüldü.

4.11.1. %2'lik Agaroz Jel Hazırlanması

2 gr agaroz, TBE tamponu ile 100 ml'ye tamamlandı ve kaynatılarak erimesi sağlandı. Tamamen homojen olması sağlanıp hafifçe karıştırılarak yaklaşık 65 °C'ye kadar soğutuldu. İçerisine 8 µl Etidium Bromid eklendi. Horizontal elektroforez tankına hava kabarcığı oluşturmayacak şekilde jel döküldü. Kuyucukların oluşmasını sağlayan taraklar takıldı ve donmaya bırakıldı.

4.11.2. Agaroz Jel Elektrofrez

Jel elektrofrezini yapmak için horizontal tipte jel elektrofrez sistemi kullanıldı (Electrophoresis box (Consort N.V.Parklaan 36 B-2300 Turnhout, Belgium). Elde edilecek bantların niteliği ve netliği için ön çalışma olarak PCR ürünleri ile değişik konsantrasyonlarda agaroz jeli kullanılarak elektrofrez yapıldı (%2, %3, %4). Sonunda kullanılan jelin konsantrasyonu, mevcut analiz edilecek DNA'nın miktarına bağlı olmak üzere %2 olarak belirlendi. UV ışığında DNA fragmanlarını görmek için Ethidium bromide floresan boyası kullanıldı (170). Her 100 ml 0.5XTBE tamponu için, 5 µl hacimde, konsantrasyonu 10mg/ml olan Et/Br ilave edildi (jeldeki ve koşma tamponundaki final EtBr konsantrasyonu 0.5 µg/ml'dir). Jel üzerindeki kuyucuklara DNA'nın aplikasyonu için yükleme tamponu kullanıldı (%15 ficoll, %0.25 BPB (brom phenol blue), %0.25XC (xylene cyanole) 100 ml su içerisinde çözüldü, 3'er ml'lik hacimlere (aliquot) ayrılarak deneylerde kullanıldı). Bu aplikasyon tamponunun oranı, mevcut çoğaltılacak PCR ürününün %10'unu geçmeyecek şekilde ayarlandı. Bunun için sindirim yapılmış DNA ürününe (total 25 µl) 2.5 µl boyalı tampon ilave edildi. Jeller oda sıcaklığında 100 Volt ve 50 miliamper (mAmp) sabit akımda 1 saat koşturuldu. Beklenen ürün boyutu 318 ve 240 bp'dir.

4.12. Restriksiyon Endonükleaz Muamelesi ve Fotoğrafların Eldesi

BstUI için:10 µl PCR ürünü, 2.5 µl 1XNEBuffer 2 Tamponu, 0.5 µl BstUI (New England BioLabs, UK ltd) toplam volüm 20 µl'ye distile su ile tamamlandı ve 60 °C'de 3 saat bekletildi.

MspI için: 10 µl PCR ürünü, 2.5 µl 1XNEBuffer 2 Tamponu, 0.5 µl MspI restriksiyon enzimi (New England BioLabs, UK ltd) toplam volüm 20 µl'ye distile su ile tamamlanır. 37 °C'de 6 saat bekletildi.

Daha sonra yeniden BstUI ve MspI restriksiyon enzimleri ile muamele edilmiş PCR ürünleri yeniden %2'lik agaroz jelde koşturuldu. 100 Voltluk elektriksel alanda 1 saatlik koşturma işleminden sonra UV ışığı altında fotoğraflandı (ilgili okuma, kaydetme, fotoğraflama ünitesi (TCP-20-M, Vilber Lourmat, Cedex, France).

BstUI için; 318 bç, 182bç ve 136 bç'lik ve MspI için; 240 bç, 64 bç ve 76 bç'lik restriksiyon enzim kesimlerinin jelde gözlemlenmesi hastanın heterozigot olduğunu, yalnız 182 bç ve 136 bç'lik ve 64 bç ve 76 bç'lik iki ürünün gözlemlenmesi ise hastanın mutant olduğunu göstermektedir. Normal hastada görülen 318 bç ve 240 bç'lik restriksiyon enzim ürünü gerçek gen ürünüdür.

4.13. İstatistiksel Analizler

Sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Hasta ve kontroller arasındaki allel, genotip ve haplotip dağılımlarındaki farklılıkların belirlenmesi Ki-kare (X^2) veya Fisher's exact test ile yapıldı. Gruplar arasındaki parametrelerin karşılaştırılması t testine göre yapıldı ve aritmetik ortalamaları standart sapma ile gösterildi. p değerinin <0.001, 0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Bütün istatistiksel testler, "SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 11.5, Inc, Chicago, IC, USA)" istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı.

5. BULGULAR

5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Üzerinde istatistik analizler yapılan hasta ve kontrol bireylerinin sayısı 100 akciğer kanserli hasta, 100 şizofren hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 300'dür. Akciğer kanser grubunda 90 erkek ve 10 kadın, şizofreni hastalarının cinsiyet dağılımı ise 54 erkek ve 46 kadın olarak belirlendi. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımına bakıldığında; 59 erkek ve 41'inin kadın olduğu gözlemlendi.

Sigara içme oranı; kontrol grubunda %43, akciğer kanser grubunda %88 ve şizofreni hasta grubunda ise %94 olarak bulundu. Sigaranın akciğer kanseri etyolojisindeki önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hasta ve kontrol gruplarında alkol kullanma oranlarına bakıldığında, akciğer kanserli hastalarda %34, şizofrenlerde %30 ve kontrol grubunda ise %12 olarak saptandı.

Toplumda akciğer kanserinin erkek ve kadınlarda görülme oranına bakıldığında; erkek/kadın oranı 9/1 olarak bulundu. Şizofreni hasta grubunda ise kadın ve erkeklerde görülme oranı birbirine yakındır. Bu çalışmada şizofreni kadınlarda görülme oranı %46, erkeklerde ise %54 olarak tespit edildi.

Erkeklerde şizofreninin daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve 15-25 yaş grubunda en yüksek düzeyine ulaştığı saptanmıştır (%89.9). Kadınlarda en yüksek düzeyine ulaşma yaşının 5 yıl kadar daha geç olduğu görülmüştür (%89.1). Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 4'de ve şizofren hastalarda hastalığın başlangıç yaşı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin demografik verileri (Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir).

	Akciğer Kanseri	Şizofren	Kontrol	Toplam
Cinsiyet	n	n	n	n (%)
Erkek n(%)	90	54	59	203 (% 67.7)
Kadın n(%)	10	46	41	97 (% 32.3)
Yaş (yıl)	60.7 \pm 10.8	37.2 \pm 10.0	50.3 \pm 17.4	49.4 \pm 16.3
Sigara	n	n	n	n (%)
İçen	88	94	43	225 (% 75.0)
İçmeyen	12	6	57	75 (% 2.0)
Alkol	n	n	n	n (%)
Kullanan	34	30	12	76 (% 25.3)
Kullanmayan	66	70	88	224 (% 74.7)

Tablo 5: Şizofren hastalarda hastalık başlangıç yaşı.

Hastalık başlangıç yaşı		
Cinsiyet	25 yaş üstü	25 yaş altı
Kadın	% 89.1	% 10.9
Erkek	% 11.1	% 88.9

5.2. Akciğer Kanseri Hastalarda Tespit Edilen Semptomlar

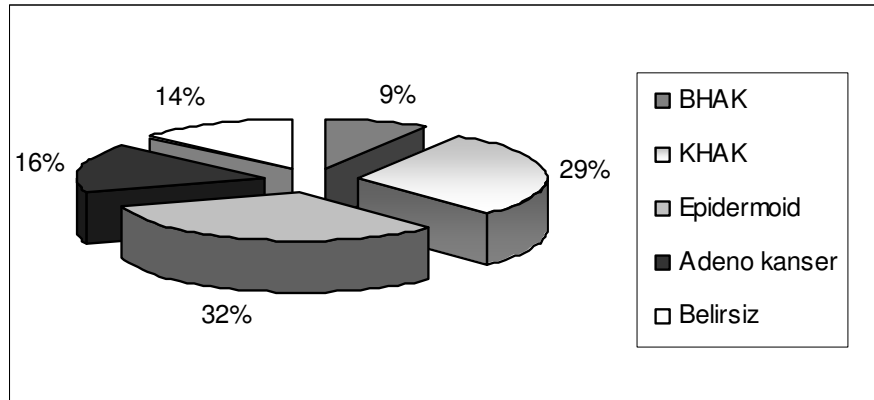
Bu çalışmada akciğer kanserli hastaların başvuru nedenleri arasında en sık görülen semptomlar; öksürük (%84), balgam (%57), nefes darlığı (%69), kilo kaybı (% 77), hemoptiz (%52) şeklinde sıralanmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: Akciğer kanserli hastalarda semptom sıklıkları.

Semptom	Sıklık (%)
Öksürük	84
Hemoptizi	52
Göğüs ağrısı	75
Kilo kaybı	77
İştahsızlık	71
Boyunda kitle	36
Halsizlik	83
Nefes darlığı	69
Ses kısıklığı	65
Kemik ağrısı	72
Balgam	57

5.3. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Görülme Oranları

Bu çalışmada, akciğer kanserinin histolojik tiplerine bakıldığında; BHAK 9 kişi (7'si Erkek, 2'si Kadın), KHAK 29 kişi (28'i Erkek, 1'i Kadın), Epidermoid kanser 32 kişi (30'u Erkek, 2'si Kadın) ve Adeno kanser tanısı alan 16 (14'ü Erkek, 2'si Kadın) kişidir. Histolojik olarak tespit edilen akciğer kanserinin en çok görülen tipi epidermoid kanser %32, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) %29, adeno karsinoma %16 ve büyük hücreli karsinoma (BHAK) %9 oranında tespit edildi. %14 oranında ise histolojik tipi belli olmayan bir grup gözlemlendi. Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin hangi oranlarda görüldüğü Şekil 2'de verilmiştir.



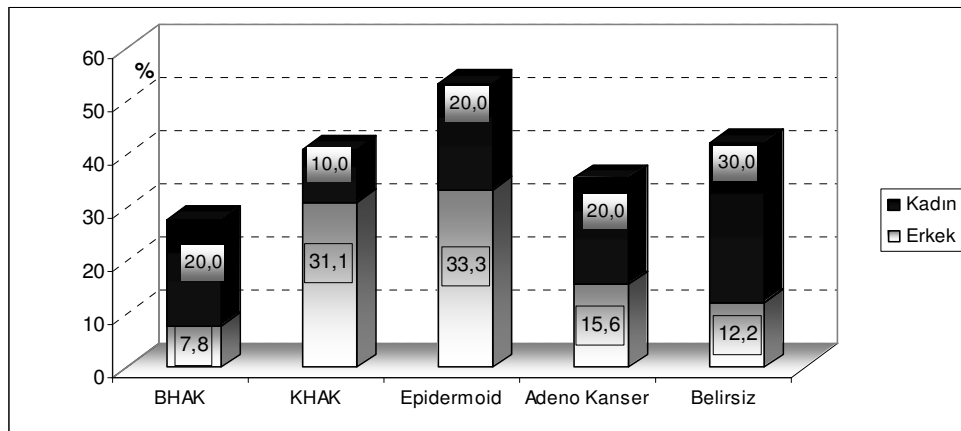
Şekil 2: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımı.

5.4. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Cinsiyetlere ve Sigara İçme Durumuna Göre Dağılımı

Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin cinslere göre dağılımına bakıldığında; KHAK %31.1 ve epidermoid kanserin %33.3 oranında erkeklerde kadınlara göre çok fazla oranda görülürken, adeno kanserin ise kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda görüldüğü tespit edildi. Tablo 7’de Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin erkek kadın hastalardaki insidansı gösterilmiştir. Şekil 3’de ise Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin cinslere göre yüzdeler dağılımı verilmiştir.

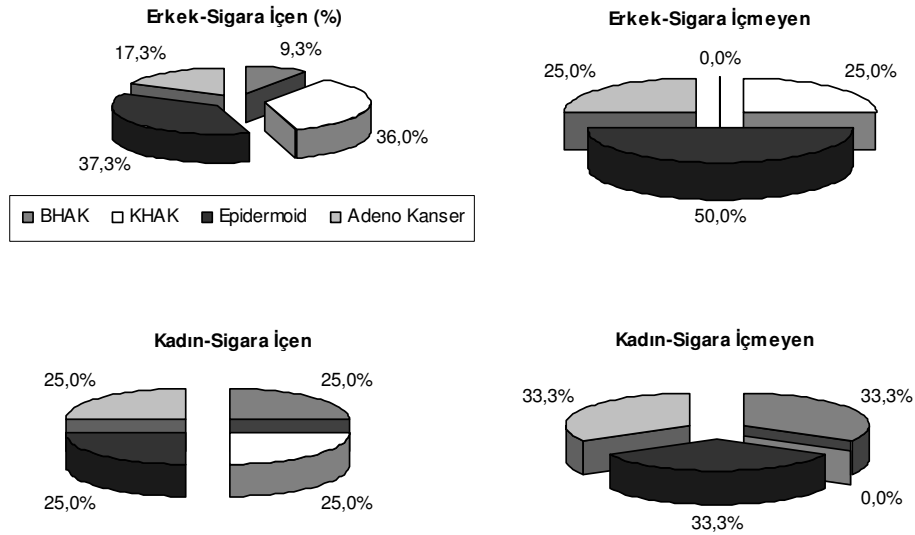
Tablo 7: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin cinsiyetlere göre dağılımı.

Histolojik Tip	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
BHAK	7	7.8	2	20.0	9	9.0
KHAK	28	31.1	1	10.0	29	29.0
Epidermoid	30	33.3	2	20.0	32	32.0
Adeno kanser	14	15.6	2	20.0	16	16.0
Belirsiz	11	12.2	3	30.0	14	14.0
Toplam	90	100.0	10	100.0	100	100.0



Şekil 3: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin cinsiyetlere göre yüzdeler dağılımı.

Şekil 4’de akciğer kanserinin histolojik tiplerinin sigara içme durumuna bağlı olarak erkek ve kadınlarda ortaya çıkma risklerinin yüzdelerle dağılımı verilmiştir. Kadınlarda sigara alışkanlığındaki artışa paralel olarak akciğer kanseri sıklığı da artış göstermektedir. Adenokarsinom sigara içen erkeklerde %17.3 oranında, sigara içmeyen erkeklerde ise %25 oranında görülmektedir. Sigara içen kadınlarda %25, sigara içmeyen kadınlarda ise %33.3 oranında görülmektedir. Sigara içen kadınlara göre içmeyenlerde bu tip kanser gelişim riskinin daha fazla olduğu saptandı. Adenokarsinom kadınlarda görülen en yaygın akciğer kanseridir ve sigara içimi ile daha az bağlantılı tümör tipi olduğu söylenebilir. BHAK sigara içen erkeklerde %17.3 oranında görülürken sigara içen kadınlarda ise bu oran %25 olarak gözlemlendi. Sigara kullanmayan erkeklerde %25 ve kadınlarda ise %33.3 oranında gözlemlendi. Epidermoid karsinom ve BHAK tipinin, sigara içmeyen erkek ve kadınlarda sigara içenlere göre daha fazla oranda görüldüğü saptandı. KHAK, Bu tip akciğer kanseri sigara içimi ile ilişkisi en belirgin akciğer kanseridir. Sigara içen erkeklerin (%36), kadınlara (%25) göre bu tipe yakalanma olasılığının daha fazla olduğu tespit edildi. KHAK neredeyse yalnızca sigara tiryakilerinde görülen bir tümördür denilebilir.

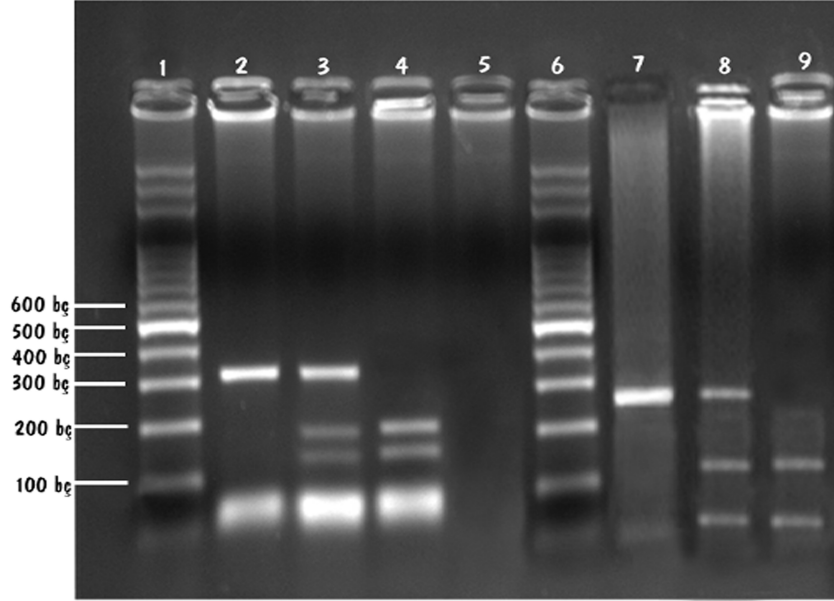


Şekil 4: Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin sigara içme durumuna bağlı olarak erkek ve kadınlarda ortaya çıkma risklerinin yüzdelerle dağılımı.

5.5. Hasta ve Kontrol Gruplarında BstUI ve MspI RFLP'lerinin Genotip ve Allel İnsidansları

Bu çalışmada p53 gen dizisindeki iki polimorfik bölge incelendi. Bu bölgeler; ekzon 4 kodon 72'de BstUI restriksiyon uzunluk polimorfizmi (RFLP) ve intron 6 MspI RFLP'dir. BstUI RFLP; ya prolini (CCC, allel A1) ya da arginini (CGC, allel A2) şifreleyen kodon 72'deki SNP'yi tanıır. BstUI ve MspI enzimlerinin kesecek bir bölgesi varsa ilk iki uzunluğa sahip fragmentler elde edilmekte kesecek bölge yoksa BstUI için 318 bç ve MspI için 240 bç olarak bütün şekilde kalmaktadır. A1 alleli; BstUI restriksiyon bölgesini tanımaz. PCR ürünü 318 bç'dir. A2 alleli; GGCC varlığında BstUI restriksiyon bölgesini keser. 182 ve 136 bç uzunluğunda iki fragment oluşur. A1 alleli; MspI restriksiyon bölgesini tanımaz. PCR ürünü 240 bç'dir. A2 alleli; GGCC varlığında MspI restriksiyon bölgesini keser. 164 ve 76 bç uzunluğunda iki fragment oluşur. BstUI ve MspI restriksiyon enzimleriyle sindirimi gerçekleşen DNA ürünleri %2'lik agaroz jelde oda sıcaklığında; 100 Volt ve 50 miliamper (mA) sabit akımda 1 saat koşturuldu. Beklenen ürün boyutu 318 ve 240 bç'dir.

p53 kodon 72 şu fragmentlere göre analiz edildi: A1 (CCC: Pro) alleli: 318 bç ve A2 (CGC: Arg) alleli: 182 ve 136 bç olmak üzere iki allel bulunmaktadır. Bireyler restriksiyon kalıplarına göre; A1-A1 (1-1), A2-A2 (2-2) homozigotları ve A1-A2 (1-2) üç farklı genotip oluşmaktadır (Şekil 5).



(A)

(B)

Şekil 5: *BstUI* ve *MspI* restriksiyon enzimleri ile sindirilen p53 *BstUI* ve p53 *MspI* PCR ürünlerinin %2'lik agaroz jel görüntüleri. (A): A1 alleli *BstUI* restriksiyon bölgesini tanımaz. PCR ürünü 318 bç'dir. A2 alleli GGCC varlığında *BStUI* restriksiyon bölgesini keser. 182 ve 136 bç uzunluğunda iki fragment oluşur. (B): A1 alleli *MspI* restriksiyon bölgesini tanımaz. PCR ürünü 240 bç'dir. A2 alleli GGCC varlığında *MspI* restriksiyon bölgesini keser. 164 ve 76 bç uzunluğunda iki fragment oluşur. **İve 6:** 100 bç'lik DNA boyut marker; **2 ve 7:** 1-1 homozigotlar; **3 ve 8:** 1-2 heterozigotlar, **4 ve 9:** 2-2 homozigotlar; **5:** PCR reaksiyonunda DNA yok.

Akciğer kanserli, şizofren hasta grubu ve kontrol grubu BstUI ve MspI RFLP'lerinin genotip sıklıkları Tablo 8'de gösterilmiştir. Buna göre akciğer kanserli hasta grubunda BstUI A1A1 genotipi 5 bireyde (%5), BstUI A2A2 genotipi 87 bireyde (%87) ve BstUI A1A2 genotipi 8 bireyde (%8) tespit edilmiştir. Şizofreni hasta grubunda BstUI A1A1 genotipi 38 bireyde (%38), BstUI A2A2 genotipi 43 bireyde (%43) ve BstUI A1A2 genotipi 19 bireyde (%19) tespit edilmiştir. Kontrol grubu genotipler açısından incelendiğinde; BstUI A1A1 genotipi 22 bireyde (%22), BstUI A2A2 genotipi 33 bireyde (%33) ve BstUI A1A2 genotipi 45 bireyde (%45) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda BstUI ve MspI RFLP'lerinin genotip dağılımı.

	GENOTİPLER								X^2	P
	A1-A1		A2-A2		A1-A2		Toplam			
	n	%	n	%	n	%	n			
BstUI										
Şizofren	38	38.0	43	43.0	19	19.0	100	9.620.	p<0.01	
Akciğer Kanser	5	5.0	87	87.0	8	8.0	100	129.740	p<0.001	
Kontrol	22	22.0	33	33.0	45	45.0	100	7.940	p<0.05	
MspI										
Şizofren	0	0.0	46	46.0	54	54.0	100	.640.	0.424	
Akciğer Kanser	13	13.0	43	43.0	44	44.0	100	18.620	p<0.001	
Kontrol	0	0.0	33	33.0	67	67.0	100	11.660	p<0.001	

BstUI A2A2 genotipi akciğer kanserli hastalarda %87 olarak tespit edilirken kontrol grubunda %33 olarak bulundu (OR 0.73; OR 0.28). A1A1 genotipinin insidansının ise akciğer kanserli hastalar arasında önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (%5)(OR 0.19; OR 0.81). Kontrol ve akciğer kanserli gruplar arasındaki genotip dağılımındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Kontrol grubunda A1A2 genotip oranının hasta gruplarına göre önemli ölçüde arttığı gözlemlendi (OR 0.85; OR 0.15).

p53 polimorfizminin genotip dağılımına bakıldığında; MspI A1A2 genotipinin oranı, kontrollerde akciğer kanserli hastalara göre önemli ölçüde arttığı tespit edildi. Aynı şekilde şizofren hastalarda ve kontroller arasında genotip dağılımına bakıldığında, MspI A1A2 genotipinin görülme sıklığı; kontrol grubunda %67 iken şizofren hasta grubunda ise bu oran %54 olarak tespit edilmiştir (OR 0.81, %95 CI 0.64-1.1, p<0.001). Şizofren ve akciğer kanserli hastalar arasında MspI A1A2 genotipinin görülme oranı şizofrenlerde %54 iken bu oran akciğer kanserli hastalarda %44 olarak bulundu. Bu sapma istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.424) ve A2A2 genotip oranı benzerdi (%46).

Hasta ve kontrol gruplarında BstUI ve MspI RFLP'lerinin allel insidansları Tablo 9'da gösterilmiştir. BstUI ve MspI polimorfizmlerinde allel sıklıkları incelendiğinde; gruplar arasında allel sıklıkları açısından anlamlı bir farklılığın olduğu gözlemlendi (p<0.001). BstUI A1 allelinin oranı akciğer kanserli hastalar arasında önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi (0.09) (OR 0.23, 95% CI 0.9-0.58). Ayrıca BstUI A2 alleli ve MspI A1 allelinin oranı akciğer kanserli hastalar arasında artmıştır (OR 1.22, %95 CI 1.09-1.036; OR 0.87, %95 CI 0.81-0.94).

Tablo 9: Şizofreni ve akciğer kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun BstUI ve MspI RFLP'lerinin allel insidansları.

		Allel insidansı				
		A1	A2	Toplam		
Poliformizm	Grup			n	X ²	p
BstUI	Şizofren	0.48	0.53	100	32.092	p<0.001
	Akciğer Kanser	0.09	0.91	100		
	Kontrol	0.45	0.56	100		
MspI	Şizofren	0.27	0.73	100	27.178	p<0.001
	Akciğer Kanser	0.35	0.65	100		
	Kontrol	0.34	0.67	100		

Hasta ve kontrol gruplarında; BstUI ve MspI polimorfizmlerinin genotip dağılımlarına cinsiyetler arasında bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Sadece MspI A1A2 genotipi sağlıklı erkekler (%74.6), sağlıklı kadınlarla (%56.1) karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı saptandı ($p<0.05$),(Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarında BstUI ve MspI polimorfizmlerinin cinsiyetler arasındaki genotip dağılımı.

		GENOTİPLER									
		A1-A1		A2-A2		A1-A2		Toplam			
BstUI	Cinsiyet	n	%	n	%	n	%	n	X^2	p	
Şizofren	Erkek	21	38.9	23	42.6	10	18.5	54	.043.	0.979	
	Kadın	17	37.0	20	43.5	9	19.6	46			
Akciğer Kanseri	Erkek	5	5.6	78	86.7	7	7.8	90	.623.	0.732	
	Kadın	0	0.0	9	90.0	1	10.0	10			
Kontrol	Erkek	11	18.6	16	27.1	32	54.2	59	4.974	0.08	
	Kadın	11	26.8	17	41.5	13	31.7	41			
MspI											
Şizofren	Erkek	0	0.0	22	40.7	32	59.3	54	1.307	0.253	
	Kadın	0	0.0	24	52.2	22	47.8	46			
Akciğer Kanseri	Erkek	11	12.2	40	44.4	39	43.3	90	0.946	0.623	
	Kadın	2	20.0	3	30.0	5	50.0	10			
Kontrol	Erkek	0	0.0	15	25.4	44	74.6	59	3.376	$p<0.05$	
	Kadın	0	0.0	18	43.9	23	56.1	41			

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet grubu oluşturulduğunda; her iki p53 polimorfizmlerinin A1 ve A2 allel insidansları Tablo 11’de sunulmuştur. Cinsiyet farklılıkları; genel popülasyonda BstUI allellerinin dağılımında bulundu. BstUI A1 allel frekansının akciğer kanserli hastalarda görülme oranı; kadınlarda 0.05, erkeklerde ise 0.095’dir. BstUI A1 allel frekansının şizofren hastalarda

görülme oranı; kadınlarda 0.467, erkeklerde ise 0.481'dir. A2 allellerinin oranı sağlıklı dişilerle sağlıklı erkekler karşılaştırıldığında; sağlıklı erkeklerde allel frekansı 0.542 olarak tespit edilirken sağlıklı kadınlarda bu oran 0.573 olarak bulundu. Bu sapma istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.233). A2 allelinin oranı akciğer kanserli erkek ve kadın hastalarda benzer olarak bulundu (0.95). MspI allellerinin dağılımına erkek ve kadınlar arasında bakıldığında, A2 allelinin görülme oranı akciğer kanserli kadınlarda 0.055 iken erkeklerde ise bu oran 0.661 olarak bulundu. Buna rağmen bu sapma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0.384).

Tablo 11 : Akciğer kanserli hasta ve kontrol gruplarında BstUI ve MspI RFLP'lerinin cinsiyetler arasında allel insidansları.

Allel BstUI	Cinsiyet	A1	A2	Total		X ²	P
		n	%				
Akciğer Kanser	Erkek	0.095	0.905	90	100.0	0.585	0.584
	Kadın	0.05	0.095	10	100.0		
Şizofren	Erkek	0.481	0.518	54	100.0	0.039	0.504
	Kadın	0.467	0.533	46	100.0		
Kontrol	Erkek	0.457	0.542	59	100.0	0.944	0.233
	Kadın	0.427	0.573	41	100.0		
Allel MspI							
Akciğer Kanser	Erkek	0.339	0.661	90	100.0	0.481	0.384
	Kadın	0.45	0.055	10	100.0		
Şizofren	Erkek	0.297	0.703	54	100.0	-	-
	Kadın	0.239	0.760	46	100.0		
Kontrol	Erkek	0.373	0.063	59	100.0	-	-
	Kadın	0.281	0.072	41	100.0		

Tablo 12'de gösterildiği gibi; hasta ve kontrol gruplarında sigara kullanma durumu ve cinsiyet grubu oluşturularak genotip dağılımı hesaplandı. Hasta ve

kontrol gruplarında sigara içenler ve cinsiyet grubu oluşturularak genotip dağılımına bakıldığında; sigara içen şizofren erkek hastalarda içmeyenlere göre BstUI A1-A1 genotipinin görülme oranı %51.3 olarak bulundu. Bu sapma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.516$). BstUI A1-A2 genotipi sigara içmeyen sağlıklı kadınlarda %20 oranında görülürken, sigara içen sağlıklı kadınlarda ise bu oran %8.9 olarak bulundu ($p<0.01$). Genelde sigara içen akciğer kanserli erkek hastalarda içmeyenlere göre genotip insidansında artış görülmekle beraber özellikle BstUI A1-A1 genotipinin önemli ölçüde arttığı bulundu (%100). BstUI A1-A2 genotipinin oranı ise akciğer kanserli hastalarda sigara içen erkeklerde önemli ölçüde arttığı saptandı (%87.5)($p<0.05$). MspI A1-A2 genotipi şizofren hastalarda sigara içen kadınlarda %33.3 oranında görülürken, sigara içmeyen şizofren kadınlarda %7.4 olarak saptandı ($p<0.001$). MspI A2A2 genotipinin insidansı; akciğer kanserli hastalarda sigara içen erkeklerde (%83.7) sigara içmeyen erkeklere (%9.3) göre önemli ölçüde artmıştır ($p<0.001$) (Tablo 12). Sonuç olarak sigara içen içmeyen ve cinsiyet olarak sınıflandırdığımızda hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu. Sigara içmeyen hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p=0.201$).

Tablo 12: Şizofreni ve akciğer kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun BstUI ve MspI RFLP'lerinin sigara içme durumu ve cinslere göre genotip dağılımı.

Genotip BstUI	Grup	Erkek		Kadın		Toplam	X ²	P
		Sigara		Sigara				
		İçen n (%)	İçmeyen n (%)	İçen n (%)	İçmeyen n (%)			
A1/A1	Akciğer Kanseri	5(100)	-	-	-	5	-	-
	Şizofren	21(51.3)	-	17(44.7)	-	38	0.421	0.516
	Kontrol	5(22.7)	6(27.3)	3(13.6)	8(36.4)	22	1.336	0.201
A1/A2	Akciğer Kanseri	7(87.5)	-	1(12.5)	-	8	4.500	p<0.05
	Şizofren	10(52.6)	-	8(42.1)	1(5.3)	19	15.211	p<0.001
	Kontrol	17(37.8)	15(33.3)	4(8.9)	9(20)	45	8.002	p<0.01
A2/A2	Akciğer Kanseri	72(82.8)	6(6.9)	3(3.4)	6(6.9)	87	45.621	p<0.001
	Şizofren	23(53.5)	15(34.9)	5(11.6)	-	43	25.326	p<0.001
	Kontrol	9(27.3)	7(21.2)	5(15.2)	12(36.4)	33	0.758	0.384
Genotip MspI								
A1/A1	Akciğer Kanseri	11(84.6)	-	1(7.7)	1(7.7)	13	6.231	p<0.05
	Şizofren	-	-	-	-	-	-	-
	Kontrol	-	-	-	-	-	-	-
A1/A2	Akciğer Kanseri	37(84.1)	2(4.5)	2(4.5)	3(6.8)	44	26.271	p<0.001
	Şizofren	32(59.3)	-	18(33.3)	4(7.4)	54	39.185	p<0.001
	Kontrol	24(35.8)	20(29.9)	7(10.4)	16(23.9)	67	6.582	p<0.01
A2/A2	Akciğer Kanseri	36(83.7)	4(9.3)	1(2.3)	2(4.7)	43	31.837	p<0.001
	Şizofren	22(47.8)	-	22(47.8)	2(4.3)	46	0.087	0.768
	Kontrol	7(21.2)	8(24.2)	5(15.2)	13(39.4)	33	0.273	0.602

Kontrol ve akciğer kanserli erkeklerde ve kadınlarda p53 kodon 72 polimorfizmi için allel dağılım ve insidanslar, sigara içme durumuna göre hesaplandı. Akciğer kanserli hasta ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenlere bakıldığında sadece sigara içenlerde allelik insidansda önemli farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.001$). Sigara içmeyen şizofren ve akciğer kanserli hasta grubunda allelik insidansda farklılık gözlenmedi. BstUI A1 allelinin insidansı, sigara içen akciğer kanserli erkek hastalar (1.430) arasında kontrol grubundan (0.416) daha yüksekti. Sigara içmeyen kontrol grubunda sağlıklı kadınlar ve akciğer kanserli kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmadı ($p = 0.376$). Bu durum akciğer kanserindeki, p53 polimorfizminin sigara içmeyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Tablo 13).

Şizofren hastalarda sigara içen erkek ve kadınlarda içmeyenlere göre önemli ölçüde BstUI A1 allel frekansında artış gözlenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında sigara içme durumuna bağlı olarak BstUI A2 allel insidansının sigara içen erkek ve kadınlarda içmeyenler göre önemli ölçüde artışı tespit edildi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 13).

Tablo 13: Şizofreni ve akciğer kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun BstUI ve MspI RFLP'lerinin allel insidanslarının sigara içme durumunun cinsiyetlere göre dağılımı.

Allel BstUI	Grup	Erkek Sigara		Kadın Sigara		X ²	P
		İçen	İçmeyen	İçen	İçmeyen		
A1	Akciğer Kanser	1.430	0.000	0.063	0.000	-	
	Şizofren	0.776	0.000	0.657	0.026	4.210	0.516
	Kontrol	0.416	0.439	0.180	0.464	0.786	0.376
A2	Akciğer Kanser	1.265	0.069	0.096	0.069	59.211	p<0.001
	Şizofren	0.798	0.349	0.326	0.027	0.258	0.611
	Kontrol	0.462	0.379	0.196	0.464	4.359	p<0.05
Allel MspI							
A1	Akciğer Kanser	1.266	0.023	0.099	0.111	6.231	p<0.05
	Şizofren	0.296	0.000	0.167	0.037	-	-
	Kontrol	0.179	0.150	0.052	0.119	-	-
A2	Akciğer Kanser	1.257	0.115	0.045	0.081	57.943	p<0.001
	Şizofren	0.774	0.000	0.644	0.080	0.640	0.424
	Kontrol	0.391	0.391	0.204	0.513	3.240	0.072

5.6. Akciğer Kanserli Hastalarda Histolojik Tiplere Göre BstUI ve MspI RFLP'lerinin Genotip ve Allel İnsidansları

Akciğer kanserli hastalarda histolojik tiplere göre genotip dağılımına bakıldığında özellikle MspI heterozigotlarının (A1A2) oranının epidermoid ve adenokarsinomlu hastalarda arttığı gözlemlendi. Diğer histolojik tiplerde de MspI heterozigotların oranında artış vardır ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.979). BstUI A1A1 genotipi özellikle adenokarsinoma (%40) olmak üzere diğer histolojik tiplerde de yüksek oranda tespit edilmiştir. Farklı epidemiyolojik çalışmalarda; adenokarsinom gelişim riski ve BstUI A1A1 genotipi varlığı arasında bir ilişki bulunmuştur. İlginç olarak BstUI A2/A2 genotipi de epidermoid karsinomlu ve KHAK'lı bireylerde yüksek oranda tespit edilmiştir. A1A1 genotipi tüm akciğer kanser tiplerinin gelişiminde etkilidir. Çünkü bu genotipin apoptotik özelliği azdır (Tablo 14-A, Tablo 14-B).

Tablo 14-A: Histolojik tiplerle BstUI genotiplerinde akciğer kanser riski.

Histolojik Tip	Genotip BstUI						Toplam	
	A1/A1		A1/A2		A2/A2			
	n	%	n	%	n	%	n	%
BHAK	1	20.0	2	28.6	6	8.1	9	10.5
KHAK	1	20.0	2	28.6	26	35.1	29	33.7
Epidermoid	1	20.0	3	42.9	28	37.8	32	37.2
Adeno	2	40.0	0	0.0	14	18.9	16	18.6
Toplam	5	100.0	7	100.0	74	100.0	86	100.0

$$X^2: 6.400, df:6, p=0.380$$

Tablo 14-B: Histolojik tiplerle *MspI* genotiplerinde akciğer kanser riski.

Histolojik Tip	Genotip <i>MspI</i>							
	A1/A1		A1/A2		A2/A2		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BHAK	1	12.5	4	10.8	4	9.8	9	10.5
KHAK	2	25.0	12	32.4	15	36.6	29	33.7
Epidermoid	4	50.0	13	35.1	15	36.6	32	37.2
Adeno	1	12.5	8	21.6	7	17.1	16	18.6
Toplam	8	100.0	37	100.0	41	100.0	86	100.0

$$X^2: 1.146, df:6, p=0.979$$

Akciğer kanserli hastalarda histolojik tiplere göre allel dağılımına bakıldığında özellikle adenokarsinomali hastalarda Pro (A1) alleli yüksek oranda tespit edilirken KHAK'li ve BHAK'li hastalarda Pro (A1) alleli düşük oranda tespit edilmiştir. Ayrıca *BstUI* ve *MspI* A2 allel frakansı, adeno karsinomali ve BHAK'li hastalarda önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi (Tablo 15).

Tablo 15: Akciğer kanserli hastalarda histolojik tiplere göre *BstUI* ve *MspI* *RFLP*'lerinin allel insidansları.

Allel <i>BstUI</i>		A1	A2
Grup	Histolojik tip		
Akciğer Kanser	BHAK	34.3	22.4
	KHAK	34.3	49.4
	Epidermoid	41.5	59.2
	Adeno	40.0	18.9
Allel <i>MspI</i>			
Akciğer Kanser	BHAK	17.9	15.2
	KHAK	41.2	52.8
	Epidermoid	67.5	54.1
	Adeno	23.3	27.9

5.7. Hasta Grupları ve Kontrollerde Tespit Edilen Haplotip İnsidansları

Tablo 16’da Hasta grupları ve kontroller arasında p53 BstUI ve MspI polimorfizmleri arasında haplotip insidansları hesaplanarak sunulmuştur. Akciğer kanserli hastalarda haplotiplerin dağılımı kontrollerle benzer olmasına rağmen, ilginç fenomenler tespit edildi. BstUI A2-MspI A1 haplotipi; akciğer kanserli hastalarda bulunmasına karşılık kontrol grubunda ve şizofrenlerde tespit edilemedi (%12). BstUI A1-MspI A2 haplotipi, akciğer kanserli hastalarda %6 oranında gözlenirken şizofrenlerde ise %39 oranında tespit edildi. BstUI A2-MspI A2 haplotipi, şizofrenlerde %61 oranında görülürken bu oran akciğer kanserli hastalarda önemli ölçüde arttığı gözlemlendi (%82.2). MspI A2 allelinin ya kendi kendini yada BstUI A1 MspI A2 haplotipinin oluşmasında önemli olduğu ve bundan dolayı akciğer kanserine yatkınlık gösteren bir marker olabileceğini düşündürür.

Tablo 16: Hasta ve kontrol grupları arasında BstUI ve MspI polimorfizmleri arasındaki haplotip insidansı.

	Haplotip BstUI-MspI										
	A1-A1		A2-A2		A1-A2		A2-A1		Toplam		
Haplotip	n	%	n	%	n	%	n	%	n	X ²	P
Şizofren	0	0.0	61	61.0	39	39.0	0	0.0	100	4.840	p<0.05
Akciğer Kanser	0	0.0	82	82.0	6	6.0	12	12.0	100	107.120	p<0.001
Kontrol	0	0.0	79	79.0	21	21.0	0	0.0	100	33.960	p<0.001

Hasta grupları ve kontrollerde kadın ve erkeklerde p53 BstUI ve MspI polimorfizmleri arasında haplotip insidansları hesaplandı (Tablo 17). Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet grubu oluşturulduğunda haplotip insidanslarında önemli farklılıklar tespit edilemedi. İlginç olarak; BstUI A1-MspI A1 haplotipleri; şizofren ve akciğer kanserli hasta ve kontrol gruplarında tespit edilemedi. BstUI A2-MspI A1 haplotipi; akciğer kanserli hastalarda erkek (%12) ve kadınlarda (%10) benzer oranlarda bulunmasına karşılık kontrol grubunda ve şizofrenlerde tespit edilemedi.

Tablo 17: Hasta ve kontrol grupları arasında BstUI ve MspI polimorfizmleri arasındaki haplotip insidansının cinslere göre dağılımı.

		Haplotip BstUI-MspI								n	X ²	p
		A1-A1		A2-A2		A1-A2		A2-A1				
Haplotip		n	%	n	%	n	%	n	%			
Şizofren	Erkek	0	0.0	33	61.1	21	38.9	0	0.0	54	.339.	0.844
	Kadın	0	0.0	28	60.9	18	39.1	0	0.0	46		
Akciğer Kanser	Erkek	0	0.0	74	82.2	5	5.6	11	12.2	90	.001	0.98
	Kadın	0	0.0	8	80.0	1	10.0	1	10.0	10		
Kontrol	Erkek	0	0.0	48	81.4	11	18.6	0	0.0	59	0.481.	0.488
	Kadın	0	0.0	31	75.6	10	24.4	0	0.0	41		

6. TARTIŞMA

6.1. Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunu Oluşturan Sağlıklı Bireylerin Demografik Özelliklerin Dağılımı

6.1.1. Akciğer Kanseri ve Şizofreninin Cinsiyet Dağılımı

Ülkemizdeki akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri hastane bazlı yapılan retrospektif bir çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun %90.4'ü erkek, %9.6'sının kadın olduğu saptanmıştır (186). Akciğer kanserinin erkek ve kadınlarda görülme oranı ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda 3.5-9.5:1 olarak bulunmuştur (137, 139). Bir çok batı ülkesinde ise erkek/kadın oranı 2.1-3.9:1'dir (143). Biros ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, akciğer kanserli erkek hastaların kadın hastalara oranı 8:1 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda akciğer kanserli hastalarda erkek/kadın oranı 9:1 olarak tespit edildi. Akciğer kanserli hastalar arasında erkeklerin daha baskın olduğu gözlemlendi.

Şizofrenlerde cinsiyet dağılımına bakıldığında, Goldacre ve arkadaşları yapmış oldukları bir araştırmada şizofreni sıklığını kadınlar için 100.000'de 11.4, erkekler için ise 100.000'de 15.1 olarak bildirmektedirler (55). Çalışmamızda, şizofreninin cinsiyetlere göre oranı kadınlar için %46, erkekler için ise %54 olarak tespit edilmiştir. Şizofreni hasta grubunda ise kadın ve erkeklerde görülme oranı birbirine yakındır. Kadınlarda ve erkeklerde şizofreni görülme sıklığı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.118$).

6.1.2. Akciğer Kanseri ve Şizofren Hastalarda Yaş Dağılımı

Akciğer kanserli hastaların yaş gruplarına göre dağılımını incelendiğinde; Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri hastane bazlı yapılan retrospektif bir çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun yüksek oranda (%56.7) 46-65 yaşları arasında yer aldığı saptanmıştır (186). Yine başka bir çalışmada, hastaların büyük bir çoğunluğunun 50-70 yaş grubunda ve 35 yaş altında görülen olgu sayısı oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (145). Çalışmamızda ise, akciğer kanserli hastaların 50-75 (%98) yaş grubu içerisinde yer aldıkları görüldü. 40 yaş altındaki hasta sayısı ise 2 (%2) idi ve 35 yaş altında akciğer kanserli hastaya rastlanmadı. Akciğer kanseri özellikle yaşamın beşinci ve altıncı dekadlarında görülmektedir. Hastalarımızın yaş özellikleri, yurt içi ve yurt dışında yapılan serilerle uyum göstermektedir (137, 146, 187).

Şizofrenlerde ise yaş dağılımına bakıldığında, çalışmaların çoğunda şizofrenik bozukluğun başlama yaşı; erkeklerde 15-25, kadınlarda ise 25-35'dir. 10 yaşından önce 50 yaşından sonra nadirdir (60, 77, 196). Kadınlarda erkeklere göre ortaya çıkış yaşı daha geçtir. Ayrıca 60 yaş sonrasında kadınlarda erkeklere oranla sıklık ve yaygınlık açısından hafif bir artış olduğu bildirilmektedir (60, 78, 84). Çalışmamızda erkeklerde şizofreninin daha erken yaşlarda ortaya çıktığı ve 15-25 yaş grubunda en yüksek düzeyine ulaştığı saptanmıştır (%89.9). Kadınlarda ise en yüksek düzeyine ulaşma yaşının 5 yıl kadar daha geç olduğu görülmüştür (%89.1) (Tablo 5). Kadın ve erkeklerde, geç başlangıçlı şizofreni olgusuna rastlanılmamıştır. Kadınlarda şizofreninin ortaya çıkış yaşının daha geç olması östrojenin koruyucu etkisine bağlanılabilir.

6.1.3. Akciğer Kanseri ve Şizofren Hastalarda Sigara İçme Dağılımı

Ülkemizdeki akciğer kanseri özelliklerini belirlemek amacıyla Toraks Derneği Akciğer ve Plevra Maligniteleri hastane bazlı retrospektif bir çalışmada, 11849 akciğer kanserli olgunun yaklaşık %90'ında sigara kullanma öyküsü saptanmıştır (186). Sigara içimi ve akciğer kanseri arasındaki dozla ilişkili belirgin bulgulara göre, akciğer kanser riski içilen sigaranın miktarı, sigara içme süresi, sigaraya erken yaşta başlama, inhalasyon derecesi, katran ve nikotin içeriği, filtresiz sigara kullanımı ve pasif içicilik durumuna göre değişir (110), sigara bırakıldıktan sonra yıllar içinde azalır (51). Sigara dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), akciğer kanserinde mutasyonun sıcak noktaları olarak bilinen CpG adacıklarına bağlanır. Sigara içen akciğer kanserli vakalarla içmeyen vakalar karşılaştırıldığında, özellikle sigara içen hastalarda p53 mutasyonlarının prevalansı yüksek oranda arttığı bildirilmiştir (72). Çalışmamızda, akciğer kanserli hasta grubuna bakıldığında olguların %88'inin aktif sigara içicisi olduğu görülmektedir. Bu durumun, sigaranın akciğer kanseri gelişme riskinde ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır ve sigara akciğer kanser etyolojisinde primer kanserojen etkiye sahiptir. Toplumumuzun büyük kısmını kapsayan yüksek sigara tüketimi göz önüne alındığında, günümüzde ve gerekli önlemler alınmazsa yakın gelecekte bir akciğer kanseri epidemisi ile karşı karşıya olduğumuzu söylemek yanlış olmaz.

Şizofrenik bozukluğu olan hastalarda sigara içme oranları (%80'in üstünde) normal popülasyona göre oldukça yüksektir (39, 54, 112). Ruhsal hastalığı olan bireylerde, özellikle şizofreni hastalığı olan bireylerde, genel popülasyona göre daha yüksek oranda sigara içimi olduğu konusunda bir görüş birliği vardır (19, 33, 37, 102, 117, 149). ABD'de 2001 yılı verilerine göre sigara içenlerin %30'unda bir ruhsal

hastalık olduğu tahmin edilmektedir (33). Avrupa ve ABD’de psikiyatrik hastalarda sigara içme oranları %52-59 arasında bildirilmektedir (39, 40, 73, 149). Bununla beraber ülkemizden şizofrenisi olan hastalarda daha yüksek oranlarda sigara içiminin bildirildiği araştırmalar da vardır. Çok merkezli ve 382 şizofreni hastasını kapsayan bir çalışmada, sigara içme oranı %54.2 olarak bildirilirken, ayaktan veya yatarak tedavi edilen şizofreni hastalarında %57.5-69.4 arasında bildirilmiştir (5, 7,189). Çalışmamızda, şizofren hastalarda sigara içme oranı oldukça yüksek olarak bulunmuştur (%94). Yoğun sigara içiciliğin şizofrenik bozukluğun ortaya çıkmasında da önemli rol oynar.

6.1.4. Akciğer Kanser ve Şizofren Hastalarda Alkol İçme Dağılımı

Alkol farklı kanser tipleri için risk faktörü olmasına rağmen, akciğer kanser riski ile onun arasındaki ilişki halen tartışılmaktadır. Araştırmacılar, aşırı sigara kullanımına bağlı olarak akciğer kanser risk artışının aşırı alkol tüketimine bağlı olarak da ortaya çıkabileceğini rapor etmişlerdir (131). Alkol tüketimi sonucu olarak akciğer kanser riski üzerine bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, akciğer kanser riski ile alkol tüketimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Sigaranın bu hastalığın gelişimi üzerinde etkisi olduğu gösterilmesine rağmen alkolün nasıl bir etki gösterdiği net değildir (156). Çalışmamızda, alkol tüketim oranı; akciğer kanserli hasta grubunda %34 olarak bulundu.

Şizofrenlerde alkol kullanım sıklığı (%63.3) genel toplumdaki verilere göre daha yüksektir. Ülkemizde genel toplumda yapılan çalışmalarda alkol kullanım sıklığı %33.5 olarak bildirilmiştir (6, 92). Birkaç çalışmada psikotik olgularda alkol kullanımının yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, alkol tüketim

oranı; şizofreni hasta grubunda ise %30 olarak bulundu. Şizofrenlerde kontrollere göre alkol tüketim oranı yüksek olduğu gözlemlendi.

6.1.5. Akciğer Kanserli Hastalarda Semptom Sıklıklarının Dağılımı

Diğer çalışmalarda akciğer kanserli hastaların başvuru nedenleri arasında en sık görülen semptomlar; öksürük (%75), balgam (%55), nefes darlığı (%44), kilo kaybı (%40), hemoptiz (%39) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda, akciğer kanserli hastaların başvuru anındaki belirti ve bulgularına bakıldığında, yüzdeler değişmekle birlikte yukarıdaki sıranın değişmeden korunduğu dikkati çekmiş olup, öksürük (%84), balgam (%57), nefes darlığı (%69), kilo kaybı (%77), hemoptiz (%52) şeklinde sıralanmaktadır (Tablo 6). Hastaların başvuru sebepleri ve başvuru anındaki belirti ve bulguları diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında sonuçlarda paralellik olduğu görülmektedir (45, 63, 184, 187). Burada dikkati çeken bu çalışmada olduğu gibi, tüm çalışmalarda da en sık görülen belirti öksürüktür. Sigara içenlerde öksürüğün karakterinin değişmesi, sıklığının artmasının önemsenmesi gereken bir durum olup, önemli bir uyarı olarak kabul edilmelidir.

6.2. Akciğer Kanserin Histolojik Tiplerinin Dağılımı

Akciğer kanserinin histolojik tiplerinin dağılımına bakıldığında Avrupa'da yapılan çalışmalarda; epidermoid kanser %40, adenokarsinom %25, KHAK %25, BHAK %10 olarak bildirilmiştir. Buna karşılık ABD'de ise adenokarsinom %35, epidermoid kanser %30, KHAK %20, BHAK %10 olarak bildirilmiştir (120, 129). Histopatolojik olarak ABD ve Japonya'da en sık adenokanser saptanırken Asya ülkelerinde epidermoid kanser hala en sık görülen kanser tipidir (31, 177, 179). Ülkemizde en sık epidermoid kanser yaklaşık %45 oranında görülmekte, buna benzer

oranla (yaklaşık %20) KHAK ve adenokarsinom izlemektedir. BHAK %2 oranıyla en az görülen kanser tipidir (186).

Bu çalışmada ise; histolojik olarak tespit edilen akciğer kanserin en çok görülen tipi epidermoid karsinom %32, KHAK %29, adenokarsinoma %16 ve BHAK %9 oranında görülmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında bu oranların birbirinden farklı olmadığı görülmektedir ancak adenokarsinomlu olgu sayısı bir miktar düşük ve KHAK'li olgu sayısı ise diğerlerinden bir miktar yüksektir.

6.2.1. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Cinslere Göre Dağılımı

Adenokarsinom, kadınlarda görülen en yaygın akciğer kanser tipidir ve yeni olgu sayısı artmaktadır. Epidermoid karsinom, akciğer kanserinin en sık görülen tipidir. ABD'de tanı konan akciğer kanserlerinin %30 ila %35'ini oluşturur. En sık erkeklerde ve yaşlı bireylerde görülür. Tüm akciğer kanserlerinin %20 kadarı KHAK'dir. Diğer akciğer kanseri tipleri içinde en hızlı artış gösteren tip budur. En sık erkeklerde görülen bir tümördür (57, 94, 100, 121). Santoz-Martinez ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, KHAK (%33), epidermoid karsinoma (%36) ve adenokarsinom (%30) erkeklerde en sık görülen kanser tipleri olmasına karşılık, (%56) ise kadınlarda ise en sık görülen kanser tipinin adenokarsinom (%56) olduğu saptanmıştır (162).

Bu çalışmada, akciğer kanserinin histolojik tiplerinin cinslere göre dağılımına bakıldığında; KHAK %31.1 ve epidermoid karsinoma %33.3 oranında erkeklerde kadınlara göre çok fazla oranda görülürken, adeno karsinom ise kadınlarda (%20) erkeklere (%15.6) göre yüksek oranda görüldüğü tespit edildi. (Tablo 7, Şekil 3). Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla Santoz-Martinez ve arkadaşlarının elde ettikleri

sonuçlar karşılaştırıldığında bu oranların birbirinden farklı olmadığı görülmektedir. Ancak adenokarsinomalı olgu sayısı bir miktar düşük bulundu. Bu farklılık, çalışmamızda tanı alan kadınların oranının nispeten düşük olmasından kaynaklanmaktadır.

6.2.3. Sigara İçme Durumuna Bağlı Olarak Erkek ve Kadınlarda Histolojik Tiplerin Dağılımı

Histolojik tipler ve sigara içme arasındaki ilişkiye bakıldığında; sigara içenlerde epidermoid, kk hücreli ve adeno karsinoma yaygın olarak görülmektedir (93). Adenokarsinom, sigara içimi ile daha az bağlantılı tümör tipidir. Kadınlarda görülen en yaygın akciğer kanser tipidir (57, 93, 94, 100, 121). Epidermoid karsinom, en sık erkeklerde ve yaşlı bireylerde görülür. Etyolojisinde sigara içiminin önemli etkisi vardır. KHAK sigara içimi ile ilişkisi en belirgin akciğer kanseri tipidir. Sigara içen kadınların erkeklere göre bu tipe yakalanma olasılığı daha fazladır (202).

Bu çalışmada, sigara içen kadınlara göre içmeyenlerde adenokarsinom kanser gelişim riskinin daha fazla olduğu saptandı. Adenokarsinom kadınlarda görülen en yaygın akciğer kanseridir ve sigara içimi ile daha az bağlantılı tümör tipi olduğu gözlendi. Epidermoid karsinom ve BHAK tipinin, sigara içmeyen erkek ve kadınlarda sigara içenlere göre daha yüksek oranda görüldüğü saptandı (şekil 4). KHAK, sigara içimi ile ilişkisi en belirgin akciğer kanser tipidir. KHAK neredeyse yalnızca sigara tiryakilerinde görülen bir tümördür denilebilir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında tutarlılık göstermektedir. Farklı olarak, epidermoid karsinomun etyolojisinde sigara içiminin önemli etkisi olmasına rağmen bu çalışmada sigara içmeyen erkek (%50) ve kadınlarda (%33) içenlere göre daha fazla görüldüğü tespit edildi.

6.3. Şizofrenlerde Kanser Gelişim Riski

Şizofreni ve kanser arasındaki ilişki 20 yıl kadar epidemiyolojik problem olarak ortaya konmuştur. Şizofrenili hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında malignansilerin görülme sıklığının düşük olduğunu özellikle de akciğer kanserinin görülme oranının düşük olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir (58). Şizofrenili hastalarda azalmış kanser riskini açıklamak için şu ana kadar ileri sürülen teoriler; çevresel, genetik, farmakolojik, psikosomatik faktörler üzerine odaklanılmıştır. Kanserın şizofren hastalarda genel popülasyonda daha az yaygın olduğuna dair sayısız kanıtlar bulunmaktadır. Çok önceleri Strow ve arkadaşları, psikiyatrik hastaların kansere karşı bağışıklık gösterdiklerini iddia etmişlerdir (178). Bu görüş daha sonraki yıllarda desteklenmiştir (56). Geçen 60 yılda yapılan sayısız çalışmalar, psikiyatrik hastalarda genel ölüm oranının, popülasyonun geriye kalanından daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu yüksek ölüm oranının kanserle bağlantılı olmadığını, diğer nedenlerin sebep olduğunu ortaya koymuştur. Ama bazı araştırmalar şizofreni ve kanser arasında istatistik olarak bir ilişki bulamazken, bazı araştırmacılar psikiyatrik hastalarda düşük oranda bir ilişki saptamışlardır. 1979’da Rice, sigara kullanmalarına rağmen uzun süreli kronik şizofren hastalarda bronş karsinomanın gelişmediğini öne sürmüştür (151). Bu iddia Craig ve arkadaşları tarafından desteklenmiştir (35). Craig ve arkadaşları şizofren hastalarda akciğer kanser insidansının normalden düşük olduğunu bildirmişlerdir. Şizofrenik hastaların çocuklarının ve yakınlarının da kansere daha az yatkın oldukları öne sürülmüştür (49, 58, 141). Özellikle dikkat çekilmesi gereken soru, şizofreniye genetik yatkınlığın, kansere genetik yatkınlığı azaltıp azaltmadığıdır. Genetik faktörlerin az da olsa,

şizofrenik hastalarda etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle akciğer kanseri için tümöre dirençli olan genetik faktörler.

Şizofreni, genel olarak nörogelişimsel bir bozukluk olarak düşünülmektedir. Şizofreni hastalarında kanser insidansındaki azalmanın nedeninin apoptozis olabileceği öne sürülmüştür. Araştırmacılar, apoptozisin bazal oranının bu hastalıkta artmış olduğunu öne sürmektedirler. Bu öneriyle ortaya çıkan soru, apoptozis artışının şizofrenik bozukluğun ortaya çıkmasına neden olup olmadığıdır. Çünkü apoptoz, gelişimde ve tümör oluşum sürecinde önemli rol oynamaktadır. Apoptozis, potansiyel tümörlü hücreleri elimine ederek neoplastik değişimi engeller ve nörogelişimde önemli bir rol oynar. Şizofrenide tümöre direnç görülmesi apoptozisle ilişkili bir durumsa, apoptozisin bazal oranının şizofrenide artış göstermesi gerektiği öne sürülmektedir. Nöromotor anomalilerinin insidansının şizofrenilerde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum gelişim sürecinde nöronal apoptozis düzeyinin artmasıyla tutarlılık göstermektedir. Artış gösteren apoptozisin şizofreni için etiyolojik önemi varsa, günümüzde araştırmacılar, şizofreninin apoptozisi düzenleyen genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini varsaymaktadırlar. Her ne kadar birçok gen apoptozisin regülasyonu ile ilgili olmasına rağmen, özellikle potansiyel bir aday gen olarak p53'ün olması ilginçtir (29). Beyin gelişiminin erken evresinde TP53 ekspresyonunun artmasının, nöronal hasara neden olduğuna dair bulgular vardır (199). Nörogelişimde direkt olarak p53'ün rolü olduğunu destekleyen bulgular vardır (130, 104). TP53 geni, 17p13.1 bölgesinde bulunmaktadır ve 17p13.3 etrafındaki bölgenin, şizofreniyle önemli ölçüde bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgulara dayalı olarak, TP53 geninin şizofrenin etiyopatogeneziyle ilişkili olabileceği söylenebilir.

6.4. p53 Kodon 72 Polimorfizminin Önemi

p53 akciğer kanserini de içeren bütün kanser tiplerinde oldukça fazla mutasyona uğrayan genlerden biridir. p53 gen dizisinde iki polimorfik bölge, ekzon 4'de kodon 72'de BstUI restriksiyon bölgesi ve intron 6'da MspI bölgesi akciğer kanserine yatkınlığa neden olan bölgeler olarak önerilmiştir. Ayrıca, p53 geninin BstUI ve MspI polimorfizmlerinin diğer malignansilerle pozitif ilişkisi, farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Her ne kadar MspI polimorfik bölge, non-coding intron 6'da yer alsada bu polimorfik bölge, p53 geninin diğer bölgeleriyle linkaj yapabilir. Bu bölge genetik değişkenliğe yatkınlığı olan bir bölgedir (141). Son zamanlarda, Park ve arkadaşları; şizofrenik hastalarda bulunan TP53 genindeki MspI polimorfizminin, akciğer kanseriyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (199). p53 kodon 72 polimorfizminde, arginin (CGC) veya prolin (CCC) genotipininin varlığı, farklı mekanizmalar yoluyla farklı kanserlerde artmış risklere neden olabilir. Sigara içen erkeklerde akciğer kanser yatkınlığının artması, p53 geninin daha az fonksiyonel olmasıyla ilgili olabilir. Bu p53 protein kodon 72'deki polimorfizmin önemini ortaya koymaktadır. Özellikle bu polimorfizm sigara içen erkeklerde özellikle akciğer kanseriyle ilişkilidir.

6.5. Çalışma Gruplarında Genotip ve Allel Dağılımları

6.5.1. Hasta ve Kontrol Gruplarında Genotip Dağılımları

Vaka kontrol çalışmalarında, p53 MspI A1A2 genotipinin görülme oranının mesane kanserinde azaldığı rapor edilmiştir (15). Biros ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, mesane kanseri ile p53 MspI polimorfizmi arasında bir ilişki

olduğunu bildirmişlerdir (17). Wang ve arkadaşları, Kawajiri ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; Asya, Tayvan ve Japon popülasyonunda akciğer kanseri ve p53 BstUI A1A1 genotipi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (89, 191). İsveç'te nazofarejyal kanserde BstUI A1A1 ve Almanya'da ise mesane kanserinde MspI A1A2 genotiplerinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (15). Bunun aksine, İsveçlilerin yapmış oldukları çalışmalarda; Pro-Pro (A1-A1) genotipinin akciğer kanser riskini artırmadığı rapor edilmiştir (14).

Bu çalışmada, BstUI A2A2 genotipinin insidansı akciğer kanserli hastalarda önemli ölçüde arttığı bulundu (OR 0.73; OR 0.28). BstUI A1A1 homozigot genotipinin insidansının ise akciğer kanserli hastalar arasında önemli ölçüde azaldığı (%5), şizofren (%38) ve kontrol (%22) grubunda ise arttığı görülmüştür (OR 0.19; OR 0.81). Bu bulgulara dayanarak, Pro-Pro (BstUI A1A1 prolinden kodlanmaktadır) genotipi, akciğer kanser riskinin artışıyla ilişkili olabileceği kanaatine varıldı. MspI A1A2 genotipinin oranı, akciğer kanserli hastalarda ve şizofrenlerde arttığı tespit edildi. Bu sapma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.424$). Bu p53 SNP'leri (p53 BstUI ve p53 MspI) ve insan malignansilerinin farklı formları arasındaki tutarlı ilişki, yatkınlığın genetik belirleyicileri olarak bu polimorfik bölgeler lehine kanıt olarak gösterilebilir. Bu sonuçlara göre, akciğer kanseri ile p53 MspI polimorfizmi arasında bir ilişki olduğu söylenebilir. Böylece, diğer bir polimorfizm olan MspI'nın BstUI ile kombine olmasından ziyade tek bir faktör olarak akciğer kanserine yatkınlık gösterebileceği düşünülebilir.

Şizofren ve akciğer kanserli hastalar arasında p53 genindeki MspI polimorfizminin genotip ve allel insidanslarında anlamlı farklılıklar bulundu. P53 polimorfizmlerinin şizofrenik hastalarda genetik olarak akciğer kanserine daha az yatkınlık gösteren bir marker olabileceği önerilebilir. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre şizofrenide akciğer kanserine karşı genetik yatkınlığın azaldığı tespit edildi.

6.5.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Allel Dağılımları

Önceki çalışmalarda, akciğer kanserli hastalar ve sağlıklı normal bireyler arasında BstUI ve MspI RFLP'lerinin allel insidasında anlamlı farklılıklar bulunmasına rağmen Freedman ve arkadaşları, istatistik analizlerde şizofrenik hastalar ve kontrol grubu arasında BstUI ve MspI polimorfizmlerinin allel insidasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulamadıklarını rapor etmişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada, BstUI polimorfizmi için allel insidansı: $p=0.08$ olarak tespit edilirken, MspI polimorfizmi için allel insidansı: $p=0.34$ olarak tespit edilmiştir (50).

Bu çalışmada, p53 kodon 72'de BstUI ve MspI polimorfizmlerinin allel ve genotip dağılımını hesaplayabilmek için, 100 akciğer kanserli, 100 şizofren ve 100'de kontrol grubu olmak üzere toplam 300 birey araştırıldı. Hasta grupları ve sağlıklı normal bireyleri arasında BstUI ve MspI RFLP'lerinin genotip ve allel insidasında bakıldığında, allel insidasında gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulundu ($X^2=32.092$ $p<0.001$; $X^2=27.178$, $p<0.001$, Tablo 8 ve 9). Diğer yandan bazı ilginç

bulgular elde edildi. BstUI A1 allel insidansı şizofren ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, akciğer kanserli hastalarda önemli ölçüde azalmıştır. BstUI A2 alleli insidansı akciğer kanserli hastalarda önemli ölçüde artmıştır. Bu sonuçlar A1 allelinin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Akciğer kanserli hastalarda A1 allelinin insidansının önemli ölçüde düşük olmasına karşılık şizofrenlerde ise bu allelin görülme oranının oldukça yüksek olması durumu, şizofren hastalarda akciğer kanser insidansındaki azalmanın nedenini açıklayabilir. Bu durum, literatüre delil olarak sunulabilecek önemli bir bulgudur.

6.5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyetlere Göre Genotip ve Allel Dağılımları

Cinsiyet farklılıkları çalışma gruplarında, BstUI allellerinin dağılımında bulundu. BstUI A2 allelinin oranı sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında sağlıklı erkeklerde bu oranın önemli ölçüde arttığı bulundu. Bu sapma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.233$). MspI A1 ve A2 allelinin oranı akciğer kanserli erkek ve kadın hastalar arasında arttığı tespit edildi. Buna rağmen bu sapma istatistik olarak anlamlı değildi ($p=0.384$). Bu çalışmada, hasta ve kontrol gruplarında; BstUI ve MspI polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarına cinsiyetler açısından bakıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 11). Sadece MspI A1A2 genotipi, sağlıklı erkekler (%74.6), sağlıklı kadınlarla (%56.1) karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı saptandı ($p<0.05$). (Tablo 10).

6.5.4. Sigara İçme Durumuna Göre Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyetler Arasında Genotip Dağılımları

Murata ve arkadaşları akciğer kanserli hastalarda p53 genindeki genotipik frekanslarında, sigara içen ve içmeyenler arasında büyük farklılıklar gösterdiğini bildirmişlerdir (125). Sigara içenlerde p53 kodon 72 polimorfizmine bakıldığında Murata ve arkadaşları sigara içmeyen akciğer kanserli hastalarda Arg/Arg homozigot oranının yüksek olduğunu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Arg/Pro heterozigotlarını düşük oranda buldular. Sigara içen akciğer kanserli erkek hastalarda Pro/Pro genotip oranının içmeyenlere göre önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (124). Jin ve arkadaşları ise sigara içmeyenlerde, Pro/Pro genotipini yüksek oranda olduğunu rapor ettiler (82.) Tayvan popülasyonunda p53 genotip dağılımı, Avrupa ve USA'da bildirilenlerden önemli ölçüde farklılık göstermektedir (191). Wang ve arkadaşları, Arg/Arg ve Pro/Pro genotiplerinin, invaziv over kanserli hastalar arasında Arg/pro genotipinden daha sık gözlemlendiğini rapor etmişlerdir ve Arg/Arg ve Pro/Pro genotiplerinin tümör gelişimiyle ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir (190).

Çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında sigara içenler ve cinsiyet grubu oluşturularak genotip dağılımına bakıldığında; genelde sigara içen erkek ve kadın hastalar sigara içmeyen sağlıklı kontrollerdeki erkek ve kadın hastalarla karşılaştırıldığında; BstUI ve MspI polimorfizmlerinin tüm genotip kombinasyonlarında artış olduğu ama özellikle de BstUI A1-A1 (Pro/Pro) (%100) ve BstUI A2-A2 (%87.5) genotiplerinin oranı ise sigara içen akciğer kanserli erkekler hastalarda önemli ölçüde arttığı saptandı (Tablo 12). Sonuç olarak sigara içen içmeyen ve cinsiyet olarak sınıflandırdığımızda hasta ve kontrol grupları arasında genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu. Bu çalışmada

elde edilen bulgular bazı yönleriyle diğer çalışmalarda bildirilenlerden farklılıklar göstermektedir. p53 kodon 72 polimorfizminde biyolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel farklılıklar bildirilmiştir. Bundan dolayı sigara içen erkeklerde akciğer kanser yatkınlığının artması, p53'ün daha az fonksiyonel olmasıyla ilgili olabilir. Bu p53 proteinin kodon 72'deki polimorfizmin önemini ortaya koymaktadır ve bu polimorfizm sigara içen erkeklerde özellikle akciğer kanseriyle ilişkilidir (75).

p53, farklı nükleer kinazlarla farklı bölgelerde ve threonin rezidüsü 73, spesifik mitojenlerle ve aktif protein kinazlarla fosforlandığı tespit edilmiştir. Bunun nonkonservatif aminoasit değişikliği olduğu açıktır ve bu durum proteinde yapısal değişiklikleri ortaya çıkarabilir. Çünkü p53 Pro varyantları yapısal olarak p53 Arg varyantlarından farklıdır. Bu farklılık onun elektroforetik mobilitesinden kaynaklanmaktadır. P53 kodon 72 polimorfizmi, hücre siklusu ile ilgili genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktör olarak fonksiyon gören bir nükleoproteini şifreleyen p53 geninin ekspresyonunu etkileyebilir. Bundan dolayı, akciğer kanseri ve bu genotipin varlığı arasındaki ilişkiyi rasyonel olarak ortaya koyar.

6.5.5. Sigara İçme Durumuna Göre Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyetler Arasında Allel Dağılımları

Murata ve arkadaşları, sigara içen hastalarda Pro (A1) alleli daha fazla oranda tespit etmişlerdir (124). Bu çalışmada elde edilen bulgularda, akciğer kanserli hasta ve kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenlere bakıldığında sadece sigara içenlerde allelik insidanda önemli farklılıklar gözlemlendi ($p < 0.001$) (Tablo 13). Genelde sigara içen hastalarda içmeyenlere göre allelik insidanda artış olmasına rağmen özellikle BstUI A1 allellerinin insidansı, sigara içen akciğer kanserli erkek hastalar arasında kontrol grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu tespit edildi.

Bu durum akciğer kanserindeki, p53 polimorfizminin sigara içmeyle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

6.5.6. Akciğer Kanserli Hastalarda Histolojik Tiplere Göre Genotip Dağılımı

Weston ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, akciğer kanserli Japon hastalarda epidermoid karsinomda Pro/Pro genotipi yüksek oranda bulunmuştur. Ama adenokarsinomlu hastalarda bu genotip tespit edilememiştir (195). Yine Fan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Pro/Pro (A1-A1) genotipi, adenokarsinomlu vakalarda kontrollere göre yüksek oranda tespit edilmiştir (41).

Bu çalışmada, akciğer kanserli hastalarda histolojik tiplere göre genotip dağılımına bakıldığında özellikle MspI heterozigotlarının (A1A2) oranının epidermoid ve adeno karsinomlu hastalarda arttığı gözlemlendi (X^2 : 1.146, $p=0.979$). Diğer histolojik tiplerde de MspI heterozigotların oranında artış vardır ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.380$). Bundan dolayı, akciğer kanserinin histolojik tipleri ve MspI heterozigot genotipleri arasında tutarlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. MspI polimorfizmi, p53 genin non-coding (kodlayıcı olmayan) bölgede lokalize olması (intron 6) gerçeği p53 geni üzerinde yer alan birkaç spesifik yatkınlık gösteren bölgeleriyle birlikte linkaj eşitsizliği içinde olmasından ziyade bu polimorfik bölgenin akciğer karsinogenezinde fonksiyonel olarak ilgili olmadığı görüşünü desteklemektedir.

BstUI A1A1 genotipi özellikle adenokarsinoma (%40) olmak üzere diğer histolojik tiplerde de yüksek oranda tespit edilmiştir. Farklı epidemiyolojik çalışmalarda; adenokarsinom gelişim riski ve BstUI A1A1 genotipi varlığı arasında bir ilişki bulunmuştur. İlginç olarak BstUI A2/A2 genotipi de epidermoid karsinomlu

bireylerde fazla oranda tespit edilmiştir. A1A1 genotipi tüm akciğer kanser tiplerinin gelişiminde etkilidir. Çünkü bu genotipin apoptotik özelliği azdır (Tablo 14-A ve Tablo 14-B).

Akciğer kanser gelişimi, invazyon ve metastaz yoluyla bronşiyel epitel hücrelerin malignant transformasyonuna neden olan multipl genetik anormalliklerle ilgilidir. En yaygın değişikliklerden biri, p53 tümör süpresör genin mutasyonudur (23). Akciğer kanserinde en sık görülen p53 değişimleri, küçük hücreli ve epidermoid karsinomalarda meydana gelmektedir. İnsan akciğer kanserlerinde p53'ün rolünün anlaşılması, bu hastalığın tedavi edilmesinde daha rasyonel tedavi yöntemlerinin gelişmesine yol açabilir.

6.5.7. Akciğer Kanserli Hastalarda Histolojik Tiplere Göre Allel Dağılımı

Akciğer kanser riskiyle p53 gen polimorfizmi arasındaki ilişkiye farklı gruplarda bakılmıştır ve farklı sonuçlar alınmıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada adenokarsinomlu hastalarda Pro alleli büyük oranda tespit edilmiştir. Japonlarda ise KHAK'li hastalarda Pro alleli önemli oranda tespit edilirken adenokarsinomlu hastalarda Pro alleli tespit edilememiştir (191). Çalışmamızda, akciğer kanserli hastalarda histolojik tiplere göre allel dağılımına bakıldığında özellikle adenokarsinomlu hastalarda Pro (A1) alleli yüksek oranda tespit edilirken KHAK'li hastalarda Pro (A1) alleli düşük oranda gözlemlendi. Ayrıca BstUI ve MspI A2 allelinin oranı, adeno karsinomlu ve BHAK'li hastalarda önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Akciğer kanserinde Pro allellerinin sayısının artmasıyla p53 mutasyonlarının insidansında da artış meydana geldiği bildirilmiştir. Sonuçlarımız, diğer vaka kontrol çalışmalarlarıyla bir dereceye kadar tutarlılık gösterse de epidermoid karsinomaya

kıyasla adenokarsinomaların patogenezinde bu polimorfizmin önemli bir rolü olduğu söylenebilir.

6.6. Histolojik Tipler ve p53 Kodon 72 Genotipi Arasındaki İlişki

Kodon 72 proline zengin bölgede yer almaktadır. p53 kodon 72 polimorfizmi, p53 geninin ekspresyonunu etkileyebilir. P53 geni hücre döngüsüyle ilgili genleri düzenleyen transkripsiyon faktör olarak fonksiyon gören bir nükleoproteini şifrelemektedir. Bu hipotez araştırılmaktadır (190). P53 genindeki kodon 72 genotipi, akciğer kanserli hastaların prognozunu etkileyen diğer genlerin genetik markerı olabilir. Bu genler p53 geniyle beraber bir segragasyon gösterebilir ve bu durum kötü komplikasyonlara neden olabilir. Tümör oluşumuyla ilgili diğer genlerdeki değişikliklerle birlikte p53 kodon 72 üzerine yapılan çalışmalar, bu probleme iyi bir yaklaşım olacaktır. Akciğer kanserindeki kötü prognozlarla p53 polimorfizmi arasındaki ilişki nadir olarak bildirilmiştir. Bilgilerimize göre p53 kodon 72 polimorfizmi akciğer kanserinin histolojik tiplerine sahip hastalarında prognostik bir indikatör olarak kullanılabilir (191). Son zamanlarda Park ve arkadaşları, şizofreni hastalarında bulunan TP53 genindeki MspI polimorfizminin, akciğer kanseriyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (199).

Bu çalışmada p53 gen kodon 72 polimorfizminin, akciğer kanserinin histolojik tiplerinin potansiyel bir prognostik faktör olabileceğini ortaya koydu. Pro/Pro genotipli hastalar, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında kötü prognoza sahip olduğu gözlemlendi. Pro/Pro genotipli hastalarda p53 tümör süpresör geni ilave genetik değişikliklere yatkınlık gösterebilir ve bu değişiklikler kötü prognoza neden olabilir.

Bu durum erkek hastalar için önemlidir ve kötü prognaza sahip olan hastalar KHAK'lı hastalardır. Bu hastaların yaşları 60-69 aralığındadır.

6.7. Hasta ve Kontrollerde Haplotiplerin Dağılımı

p53 haplotiplerinin belirlenmesi ilginç fenomenleri ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, P53 polimorfizminin değerlendirilmiş genotip ve haplotip analizleri, İsveçli ve Japon akciğer kanserli hastalarda karşılaştırıldığında kanserle ilişkili farklı kalıplar tespit edildi (13). En yaygın (wild-tip) haplotip kombinasyonu A2-A2'dir. Örneğin; p53 BstUI A2 alleli (veya Arg alleli) MspI restriksiyon bölgesinin varlığında buraya bağlanmıştır. Bir sonraki haplotip; A1-A2 sadece bir mutasyonla wild-tip halinden farklılaşmıştır. Üçüncü en sık görülen haplotip kombinasyonu ise A1-A1 iki mutasyon geçirmiştir. BstUI A2 ve MspI A1 allelini taşıyan haplotip İsveç kontrolleri arasında sadece %1.2 oranında bulunmuştur ve İsveçli kanserli hastalar arasında bu haplotip tespit edilememiştir. Slovaplarda ise BstUI A2 ve MspI A1 allelini taşıyan haplotip, akciğer kanserli hastalarda %5.4 oranında tespit edilirken sağlıklı kontrollerde bu haplotip kalıbı gözlenmediği bildirilmiştir (16).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar Birgander ve arkadaşlarının çalışmalarında elde ettikleri sonuçlarla tutarlılık göstermektedir (13). Bu çalışmada akciğer kanserli hastalar arasında BstUI A2 ve MspI A1 allelini taşıyan haplotip oranı %12 olarak tespit edilirken şizofren hastalarda ve kontrollerde görülmedi. p53 polimorfik bölgelerle ayarlanan kansere yatkınlık durumunda etnik farklılıkların varlığının olması bağlamında bu bulgu ilginçtir. Kodon 72 BstUI polimorfizminde etnik farklılıkların önemli olduğu dikkati çekmektedir. Sağlıklı kontroller ve şizofren hastalarda BstUI A1 ve MspI A1 allelini taşıyan haplotip tespit edilememiştir. BstUI A2 MspI A2 haplotipi akciğer kanserli hastalarda, şizofrenik hastalara göre yüksek oranda tespit edildi. Bundan dolayı MspI A2 alleli başlı başına kendisiyle veya BstUI

A1-MspI A2 haplotipinin oluşumunda çok önemli olabilir ve bundan dolayı haplotip kalıbının, akciğer kanserine yatkınlık gösteren bir marker olabileceğini düşündürür.

6.8. Şizofrenide Genetik Geçiş Biçimi

Şizofreni hastalığının etyopatogenezi ile ilgili olarak ileri sürülen hipotezlerden biri hiç şüphesiz genetik hipotezdir. Eğer bu hastalıkta genetik geçiş söz konusu ise bunun ne şekilde kalıtıldığı ve kalıtım kalıbının ne olduğu konusu önem kazanmaktadır. Eğer genetik geçiş basitçe Mendel yasalarına göre gerçekleşiyorsa ve “dominant” bir kalıp söz konusu ise şizofrenik bir anne veya babanın çocuklarının %50’sinde şizofreni hastalığı görülmeli, hiçbir kuşakta taşıyıcı (genotipi hasta fenotipi normal) bulunmamalı, yada hastalığın görülmediği herhangi bir kuşak olmamalıdır. Eğer “resesif” bir kalıtım kalıbı söz konusu ise şizofreni hastalığının tek kuşakta görülmesi, probandın kardeş ve çocuklarının dışındaki akrabalarının normal olması, dolayısıyla kalıtımın yatay tipte olması gerekirdi. Bu durumda probandın anne ve babası genelde normal olurdu (11). Halbuki şizofreni hastalarında bugüne kadar yapılan çalışmalarda böyle bir durum ortaya konulamamıştır (30). Hastalık tek genli geçebileceği gibi çok genli veya heterojen (multipl) geçişli de olabilir. Dolayısıyla konu, ailelerde geçiş “şu kalıba göre söz konusudur” denilemeyecek kadar komplekstir. Fakat hastalığın karakteri ve yapılan aile ikiz çalışmaları şizofrenin en çok multifaktoriyel geçiş kalıbına uyduğunu göstermektedir. Bu geçiş tipinde basitçe fenotip; genotip ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Şizofreni gibi diğer bütün multifaktoriyel hastalıkların oluşması ve ilerlemesinde çevre önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle bazı kitaplarda şizofreni hastalığı, multifaktoriyel kalıtımın anlatıldığı yerlerde örnek olarak gösterilmektedir (11).

Psikiyatrik bozuklukların patofizyolojileri hakkında çok az şey bilindiğinden ve hiç bir laboratuvar yada altın standart tanısal test bulunmadığından bu hastalıkların genetik geçiş biçimini belirlemek oldukça zor olmaktadır. Ancak, modern tanı sistemlerinin kullanıma girmesiyle bu güçlükler kısmen aşılmıştır. Bu nedenle önümüzdeki yıllarda, özellikle işlevsel psikozlar için yatkınlığa neden olan genlerin tanımlanmasına iyimser bakılmaktadır. Günümüzde psikiyatrik bozukluklarla ilgili yapılan çok sayıdaki bağlantı ve ilişkilendirme analizi de bu konuda büyük bir bilgi birikiminin oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca; son yıllarda son derece hızlı ve ucuz otomatik genotipleme yöntemlerinin geliştirilmiş olması da bu konudaki ilerlemeye önemli katkılarda bulunacaktır.

6.9. Öneriler

Şizofren ve akciğer kanserli hastalarda p53 genindeki MspI polimorfizminin allel ve genotip insidansında anlamlı farklılıkların bulunması, p53 polimorfizmlerinin şizofren hastalarda akciğer kanserine genetik yatkınlığı azaltan bir marker olabileceğini düşündürür. Dahası sonuçlarımız, şizofreniye doğru bir genetik yatkınlığın akciğer kanserine eğilimi azaltabileceği yargısına vardır. Yinede daha ileride bu çalışmada elde edilen bulguları teyit etmek ve daha kesin sonuçlar almak için daha fazla sayıda hastaya ve hastaların yaş dağılımına uygun olan sağlıklı kontrol grubuna ihtiyaç duyulmaktadır. Dahası şizofreni ve kanser arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için apoptozisle ilgili p53 geninde veya diğer genlerdeki daha fazla SNP'nin araştırılmasının gerekli olduğu kanatındayız.

Pro72Arg polimorfizm analiziyle tespit edilemeyen genin ilave varyantlarının, şizofrenik bozukluğun gelişimini etkileme ihtimali vardır. Şimdiye kadar 13 tane p53

polimorfizm literatürde tanımlanmıştır. p53 genindeki diğer varyantlar araştırılmalıdır. Özellikle şizofrenik bozuklukla ve p53 genin ilişkisi araştırılmalıdır.

Vaka ve kontrollerde p53 MspI ve BstUI SNP'lerinin; allel, genotip ve haplotip insidanslarına dair elde ettiğimiz bulgular; akciğer kanseri için moleküler markerlar olarak p53 SNP'lerinin şüphesiz bir rolü olduğunu düşündürür. Bununla birlikte, daha fazla SNP'nin araştırılması faydalı olabilir. Özellikle p53 genindeki polimorfik bölgelerin ve p53'e bağlı hücre siklusunu düzenleyen diğer elemanları içeren polimorfik bölgelerle beraber p53 SNP'nin araştırılmasını önermekteyiz. Ayrıca, A1 allelinin akciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ve p53 MspI polimorfizmi BstUI polimorfizmle kombinasyonundan ziyade tek bir faktör olarak akciğer kanserine yatkınlığı azaltabileceğini kanısına varılmıştır.

Çalışmada elde edilen verilerin ileri aşamada, p53 kodon 72 gen polimorfizmi bulunan hastalarda uygulanacak tedavi protokolüne ışık tutacağına; bu şekilde oldukça yaygın ve yüksek maliyet giderine sahip bir hastalık olan şizofreni ve akciğer kanserinin, ülke ve kişisel temelde sosyal ve ekonomik boyutunun hafifletilmesi yanında hasta ve ailelerinin yaşam kalitelerine de olumlu katkı sağlayacağına inanmaktayız. Ayrıca şizofreninin etyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik olarak moleküler genetik boyutta sağlanacak önemli katkının, hem benzer çalışmalar hem de gelecek çalışmalara ışık tutacaktır. Araştırma konusuna ilişkin oldukça sınırlı sayıda literatür kaynağı mevcuttur. Bu nedenle konunun daha geniş sayıda bilimsel çalışma ile desteklenmesi, şizofreninin kanserle ilişkisinin moleküler genetik boyutunun ve patogenezinin aydınlatılmasında bu çalışma bilimsel düzeyde anlamlı katkı sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Aaij C, Borst P. The gel electrophoresis of DNA. (1972). *Biochim Biophys Acta* 269(2):192-200.
2. Additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: a multicenter study. (1996). Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3, 6 and 8. *Am J Med Genet* 67(6):580-94
3. Akbulut H, Akbulut KG. (1997). Karsinogenez. Ed: İçli F. Tıbbi Onkoloji. ANTIP Afî Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar, Ankara.; 23-38.
4. Akın H. (2003). Tıbbi Genetik Terimleri Sözlüğü. “Tıp Terimleri Sözlüğü”, Sendrom III, Logos Tıp Yayınları :1-24.
5. Akvardar Y, Tümüklü M, Kıvrıkcık B ve ark. (2001). Şizofrenide sigara, alkol ve diğer maddelerin kullanım prevalansları. 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi Özet Kitabı, Sayfa 124.
6. Akvardar Y, Türkcan A, Yazman Ü, et al. (2003). Prevalence of alcohol use in İstanbul. *Psychol Rep* 92:1081-1088.
7. Alptekin K, Mete L, Yazıcı K ve ark. (2002). Comorbid substance abuse and smoking in Turkish patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 53 (Suppl. XIth Biennial Winter Workshop on Schizophrenia): Sayfa 224.
8. Andersson S, Rylander E, Strand A, Sallstrom J, Wilander E. (2001). The significance of p53 codon 72 polymorphism for the development of cervical adenocarcinomas. *Br J Cancer* 85:1153.
9. Ausubel FA, Brent R, Kingston RE, Moore DD, Seidman JG, Smith JA, Struhl K (Eds) “Current Protocols in Molecular Biology”. (1989). John Wiley and Sons, New York.
10. Barry B. Lowitz and Dennis A. Casciato. *Medical Oncology & Principles of Cancer Biology* . Sayfa 231-233
11. Başaran N. (1996). “Tıbbi Genetik Ders Kitabı” . Yenilenmiş ve genişletilmiş 6. baskı, Bilim ve Teknik Yayınevi, Eskişehir.
12. Bilgel N. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi. (2001). Ed: Engin K, Özyardımcı N. VI. Uludağ Onkoloji Sempozyumu Kitabı ve Konsensus Raporu. Uludağ Üniversitesi Yayınları; Bursa.; 35-8.
13. Birgander R, Sja’lander A, Rannug A, et al. (1995). P53 polymorphisms and haplotypes in lung cancer. *Carcinogenesis* 16:2233–6.
14. Biroş E, Kalina I, Biroş I, Kohut A, Bogyiova E, Salagovic J, Stubna J. (2001). Polymorphism of the p53 gene within the codon 72 in lung cancer patients. *Neoplasma* 48(5):407-11.

15. Biros E, Kalina I, Kohut A, Bogyiova E, Salagovic J, Sulla I. (2002). Allelic and haplotype frequencies of the p53 polymorphisms in brain tumor patients. *Physiol Res* 51(1):59-64.
16. Biros E, Kalina I, Kohut A, et al. (2001). Germ line polymorphisms of the tumor suppressor gene p53 and lung cancer. *Lung Cancer* 31(2-3):157-62.
17. Biros E, Kalina I, Salagovic J, Habalova V, Hrivak M, Valansky L. (2000). p53 single nucleotide polymorphisms and bladder cancer. *Neoplasma* 47(5):303-6.
18. Bolon I, Robert C. Matrix proteases and transcription factors in the process of dissemination. (1999). Ed: Brambilla C, Brambilla E. *Lung tumors Fundamental biology and clinical management*. Marcel Dekker Inc, New York.; 399-422.
19. Breslau N, Scott P, Kessler R. (2004). Psychiatric disorder and stages of smoking. *Biol Psychiatry*, 55: 69-76.
20. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. (2002). Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 288(5466):678-82.
21. Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EW, Little D, Hogan J, Hodgkinson K, Bassett AS. (1999). Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet.* ;65(4):1096-103.
22. Callan AF. (1996). Schizophrenia in Afro-Caribbean Immigrants. *J R Soc Med* 89:253-256.
23. Campling BG, El-Deiry WS. (2003). Clinical implications of p53 mutations in lung cancer. *Methods Mol Med* 75:53-77.
24. Canatan H. (1997). Molecular analysis of keratinocyte growth factor (KGF) involvement in prostatic cell growth: paracrine role of KGF in canine prostate model. *Doktora tezi*, The Ohio State University.
25. Canman CE, Lim DS, Cimprich KA, Taya Y, Tamai K, Sakaguchi K, Appella E, Kastan MB, Siliciano JD. (1998). Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. *Science* 281:1677
26. Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. (1998). The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry* 55(1):67-74.
27. Cannon TD, Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F, Praestholm J, Vestergaard A. (1993). Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. I. Contributions of genetic and perinatal factors. *Arch Gen Psychiatry* 50(7):551-64.
28. Carney DN. Lung cancer: time to move on from chemotherapy. (2002). *N Engl J Med* 346:126-8.

29. Catts VS, Catts SV. (2000). Apoptosis and schizophrenia: is the tumour suppressor gene, p53, a candidate susceptibility gene? *Schizophr Res* 41(3):405-15.
30. Ceylan ME. (1993). "Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri". 1. Cilt: Şizofreni, Birinci Baskı, İstanbul. Sayfa 2
31. Cha Q, Chen Y, Du Y. The trends in histological types of lung cancer during 1980-1988, Guangzhou, China. (1997). *Lung Cancer* 17:219-30.
32. Chin PL, Momand J, Pfeifer GP. (1997). In vivo evidence for binding of p53 to consensus binding sites in the p21 and GADD45 genes in response to ionizing radiation. *Oncogene* 15:87.
33. Chou KR, Chen R, Lee JF, Ku CH, Lu RB. (2004) The effectiveness of nicotine-patch therapy for smoking cessation in patients with schizophrenia. *Int J Nurs Stud* 41: 321-330.
34. Coşkunol H. (1996). Alkol Bağımlılığı ve Tedavisi. Ege Psikiyatri Yayınları, Ege Üniversitesi Matbaası.
35. Craig TJ, Lin SP. Cancer and mental illness. (1981). *Compr Psychiatry* 22(4):404-10.
36. Çay F. Hücre siklusu ve apoptozis. (1997). Ed: İçli F. Tıbbi Onkoloji. ANTIP Afi Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar. Ankara, Sayfa 17-22.
37. Çilli AS, Kaya N. (2003). Üniversite öğrencilerinde nikotin bağımlılığının psikiyatrik bozukluklarla birlikteliği. *Turk Psikiyatri Derg* 14: 42-49.
38. Davidson BJ, Hsu TC, Schantz SP. (1993). The genetics of tobacco induced malignancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 19:1198-1205.
39. de Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. (1995). Schizophrenia and smoking: An epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 152:453-455.
40. de Leon J, Tracy J, McCann E, McGrory A, Diaz FJ. (2002) Schizophrenia and tobacco smoking: a replication study in other US psychiatric hospital. *Schizophr Res*, 56:55-65.
41. Fan R, Wu MT, Miller D, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. (2000). The p53 codon 72 polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:1037-42.
42. Fearon ER. (1998). Tumor Suppressor Genes, "The Genetic Basis of Human Cancer. Editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill, New York .; Sayfa 229.
43. Fernandes AM, Hamburger AW, Gerwin BI. (1999). Production of epidermal growth factor related ligands in tumorigenic and benign human lung epithelial cells. *Cancer Letters* 142:55-63.
44. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. (2001). Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry . *Eur J Cancer* 37:83- 92.

45. Figlin R, Holmes EC, Turrusi AT. (1995). Neoplasms of the lung,pleura and mediastinum. Eds: Haskell CM. Cancer Treatment. 4th ed. WB Saunders, Philadelphia. Sayfa 385-413.
46. Fish B. (1992). Infants at risk for schizophrenia: Sequelse of a genetic neurointergative defect. Arch Gen Psychiatry 49:221-235.
47. Fong KM, Minna JD. (2002). Molecular biology of lung cancer: clinical implication. Clinics In Chest Medicine 23:83-101.
48. Fong KW, Sekido Y, Minna JD. (1999). Molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 118:1136-1152.
49. Foster HD, Hoffer A. (2004). Schizophrenia and cancer: the adrenochrome balanced morphism. Med Hypotheses 62(3):415-9.
50. Freedman R, Leonard S, Olincy A, Kaufmann CA, Malaspina D, Cloninger CR, Svrakic D, Faraone SV, Tsuang MT. (2001). Evidence for the multigenic inheritance of schizophrenia. Am. J. Med. Gen 105:794–800.
51. Garfinkel L, Stellman SD. (1988). Smoking and lung cancer in women : findings in a prospective study. Cancer Res 48:6951.
52. Gelder JM, Gath D, Mayou R. (1996). Oxford Textbook of Psychiatry. 3. baskı, Oxford University Press. Oxford.; Sayfa 246.
53. Giaccia AJ, Kastan MB. (1998). The complexity of p53 modulation: emerging patterns from divergent signals. Gene Dev 12:2973
54. Goff DC, Henderson DC, Amico E. (1992). Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. Am J Psychiatry 149:1189-1194.
55. Goldacre M, Shiwach R, Yeates D. (1994). Estimatif Incidence and prevalance of treated psychiatric disorders from routine statistics: The example of schizophrenia in Oxfordshire. J Epidemiology Community Health 3:318-322.
56. Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origins of madness. (1991). New York: W.H. Freeman.; p.187.
57. Graham MV, Geitz LM, Byhardt R, Asbell S, Roach M 3rd, Urtasun RC, Curran WJ Jr, Lattin P, Russell AH, Cox JD. (1992). Comparison of prognostic factors and survival among black patients and white treated with irradiation for non- small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 84:1731.
58. Grinshpoon A, Barchana M, Ponizovsky A, Lipshitz I, Nahon D, Tal O, Weizman A, Levav I. Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower?. (2005). Schizophr Res. 73(2-3):333-41.

59. Groeger AM, Esposito V, Mueller MR, Caputi M, Kaiser HE, Giordano A. (1997). Advances in the understanding of lung cancer. *Anticancer Research* 17: 2519-2522.
60. Hafner H, Heiden W. (1997). Epidemiology of Schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42:139-151.
61. Hainaut P. (2002). Tumor-specific mutations in p53: the acid test. *Nat Med* 8:21.
62. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G. (1999). *Epidemiyoloji*. Editörler: Akkoçlu A, Öztürk C. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. *Toraks Kitapları, Bilimsel Tıp Yayınevi*. Ankara.; Sayfa 17-22.
63. Halilçolar H, Yorgancıoğlu A, Kılıç O. (1991). 3 yıllık akciğer kanserli olguların analizi. *Solunum* 621-4.
64. Hallmayer JF, Kalaydjieva L, Badcock J, Dragovic M, Howell S, Michie PT, Rock D, Vile D, Williams R, Corder EH, Hollingsworth K, Jablensky A. (2005). Genetic evidence for a distinct subtype of schizophrenia characterized by pervasive cognitive deficit. *Am J Hum Genet* 77(3):468-76.
65. Harvey CA, Pantelis C, Taylor J, McCabe PJ, Lefevre K, Campbell PG, Hirsch SR. (1996) The Camden schizophrenia surveys II. High prevalence of schizophrenia in an inner London borough and its relationship to sociodemographic factors. *Br J Psychiatry*, 168: 418-426.
66. Hastürk S. (2000). Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. Editörler: Hastürk S, Yüksel M. *Akciğer Kanseri*. İstanbul, Sayfa 1-27.
67. Heasley LE, Johnson GL. (1998). Signal transduction abnormalities in lung cancer. Eds: Kane MA, Bunn PA. *Biology of lung cancer*. Marcel Dekker Inc. New York, Sayfa 371-390.
68. Helzer SE. (1989). *Schizophrenia: Epidemiology Psychiatry*. Ed: R Michels. 1. cilt, SB Lippincott Company. Philadelphia, 54:1-17.
69. Heun R, Maier W. (1993). The role of obstetric complications in schizophrenia. *J Nerv Dis* 181: 220-226.
70. Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. (2004). p53: 25 years after its discovery. *Trends Pharmacol Sci* 25(4):177-81.
71. Horwitz RI, Smaldone LF, Viscoli CM. (1988). An ecogenetic hypothesis for lung cancer in women. *Arch Intern Med* 148:2609.
72. Hu Y, McDermott MP, Ahrendt SA. (2005). The p53 codon 72 proline allele is associated with p53 gene mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 11(7):2502-9.
73. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE. (1986). Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 152: 993-997.

74. Hussain SP, Harris CC. (2000). Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogenous carcinogens. *Mutation Research* 311-322.
75. Irarrazabal CE, Rojas C, Aracena R, Marquez C, Gil L. (2003). Chilean pilot study on the risk of lung cancer associated with codon 72 polymorphism in the gene of protein p53. *Toxicol Lett* 144(1):69-76
76. İtil O. Akciğer kanserlerinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. (2000). Ed: Haydaroğlu A. Akciğer kanserleri: Tanı ve tedavi. Ege Üniversitesi Basımevi. İzmir.; Sayfa 15-34.
77. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Supply* 20:1-97.
78. Jablensky A. (1997). The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 28(2-3):111-25.
79. Jakob H, Beckman H. (1986). Prenatal developmental disturbances in the Limbic allocortex in schizophrenia. *J Neurol Transm*, 65:303-326.
80. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. (2006). Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 56(2):106-30.
81. Jemal A, Thomas A, Murray T. (2002). Cancer statistics 2002. *Ca Cancer J Clin* 52:23-47.
82. Jin X, Wu X, Roth JA, Amos CI, King TM, Branch C, Honn SE, Spitz MR. (1995). Higher lung cancer risk for younger African-Americans with the Pro/Pro p53 genotype. *Carcinogenesis* 16(9):2205-8.
83. Jones P, Cannon M. (1998). The new epidemiology of schizophrenia. *Psych Clinics North Am*, 21(1): 1-25.
84. Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 155(3):355-64.
85. Jurewicz I, Owen RJ, O'Donovan MC, Owen MJ. (2001). Searching for susceptibility genes in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 11(6):395-8
86. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994. (1997). T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire başkanlığı. Ankara. Yayın no: 582.
87. Kaplan HI, Sadock BJ. (1995). *Comprehensive textbook of psychiatry*, 8. baskı, Williams and Wilkins. Baltimore, Bölüm 14.
88. Kato C, Petronis A, Okazaki Y, Tochigi M, Umekage T, Sasaki T. (2002). Molecular genetic studies of schizophrenia: challenges and insights. *Neurosci Res* 43(4):295-304.

89. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Watanabe J, Hayashi S. (1993). Germ line polymorphisms of p53 and CYP1A1 genes involved in human lung cancer. *Carcinogenesis* 14(6):1085-9.
90. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM. (1993). Roscommon family study: III. schizophrenia related personality disorders in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 50:781.
91. Kessler, RC. (2000). Psychiatric epidemiology: selected recent advances and future directions. *Bull World Health Organ* 78: 464-474.
92. Kılıç C. (1998). Türkiye Ruh Sağlığı Profili Raporu. Ankara. Sayfa 77-93.
93. Kiyohara C, Otsu A, Shirakawa T, Fukuda S, Hopkin JM. (2002). Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. *Lung Cancer* 37(3):241-56.
94. Klastersky J, Sculier JP, Bureau G. (1989). Cisplatin versus cisplatin plus etoposid in the treatment of advanced non-small cell lung cancer . *J Clin Oncol* 7:1087.
95. Klug WS, Cummings MR. (2002). Genetik Kavramlar. Öner C (Çeviren). Palme Yayıncılık, Ankara. Sayfa: 635-657.
96. Knudson AGJR. (1971). Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820
97. Kruglyak L. (1997). The use of a genetic map of biallelic markers in linkage studies. *Nat Genet* 17(1):21-4.
98. Kupfer DJ. (1995). Genetics of affective disorders. *Textbook of Psychopharmacology*. Eds: AF Schatzberg, CB Nemeroff . Washington DC, American Psychiatric Pres. S.442-447.
99. Kvale PA. Lung Cancer. (2002). In ACCP Pulmonary Board Review. Continuing medical education course syllabus, USA 35-50.
100. Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE. (1977). Smith TL. Survival with inoperable lung cancer. An integration of prognostic variables based on simple criteria. *Cancer* 39:303.
101. Lecture GFF. Molecular mechanisms of lung cancer. (1996). Interaction of environmental and genetic factors. *Chest* 109 (Suppl):14S-19S.
102. Leonard S, Adler LE, Benhammou K, Berger R, Breese CR, Drebing C, Gault J, Lee MJ, Logel J, Olincy A, Ross RG, Stevens K, Sullivan B, Vianzon R, Virnich DE, Waldo M, Walton K, Freedman R. (2001). Smoking and mental illness. *Pharmacol Biochem Behav*, 70: 561-570.
103. Levin WJ, Casey G, Ramos JC. (1994). Tumor suppressor and immediate early transcription factor genes in nonsmall cell lung cancer. *Chest* 106 (Suppl):372S-376S.
104. Levine AJ, Finlay CA, Hinds PW. (2004). P53 is a tumor suppressor gene. *Cell*. 116(2):67-9.
105. Levine AJ. (1997). P53: The cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 88:323

- 106.**Levinson DF, Holmans P, Straub RE, Owen MJ, Wildenauer DB, Gejman PV, Pulver AE, Laurent C, Kendler KS, Walsh D, Norton N, Williams NM, Schwab SG, Lerer B, Mowry BJ, Sanders AR, Antonarakis SE, Blouin JL, DeLeuze JF, Mallet J. (2000). Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. *Am J Hum Genet.* 67(3):652-63.
- 107.**Lewis SW, Murray RM. (1987). Obstetric complications neurodevelopmental deviance and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 21: 413-421.
- 108.**Li T, Ball D, Zhao J, Murray RM, Liu X, Sham PC, Collier DA. (2000). Family-based linkage disequilibrium mapping using SNP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol Psychiatry* 5(1):77-84.
- 109.**Lichtermann D, Karbe E, Maier W. (2000). The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250(6):304-10.
- 110.**Loeb LA, Ernster VL, Warner KE. (1984). Smoking and lung cancer : an overview. *Cancer Res* 44:5940.
- 111.**Lohez OD, Reynaud C, Borel F, Andreassen PR, Margolis RL. (2003). Arrest of mammalian fibroblasts in G1 in response to actin inhibition is dependent on retinoblastoma pocket proteins but not on p53. *J Cell Biol* 161(1):67-77.
- 112.**Lohr JB, Fllynn K. (1992). Smoking and schizophrenia. *Schizophr Res.* 8:93-102.
- 113.**Malkin D. (1998). *The Li-Fraumeni Syndrome, The Genetic Basis of Human Cancer.* Editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill. New York.; Sayfa: 393.
- 114.**Marcus J, Hans SL, Auerbach JG. (1993). Children at risk for schizophrenic. The Jerusalem infant development study. *Arch Gen Psychiatry* 50:798-809.
- 115.**Matlashewski GJ, Tuck S, Pim D, Lamb P, Schneider J, Crawford LV. (1987). Primary structure polymorphism at amino acid residue 72 of human p53. *Mol Cell Biol* 7(2):961-3.
- 116.**Merikangas KR, Swendsen JD. (1997). Genetic epidemiology of psychiatric disorders. *Epidemiol Rev* 19(1):144-55.
- 117.**Mihailescu S, Drucker-Colin R. (2000). Nicotine, brain nicotinic receptors and neuropsychiatric disorder. *Arch Med Res*, 31: 131-144.
- 118.**Miller S, Dykes D, Polesky HF. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 16:1215.
- 119.**Minna JD, Higgins GA, Glatstein EJ. (1989). *Cancer of the lung.* Eds: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*, 3rd ed. JBLippincott, Philadelphia.

120. Moci WJ. Common lung cancers. (1996). Ed: Hasleton PS. Spencers' Pathology of the Lung. New York. McGraw Hill.; Sayfa 100-9.
121. Moore DF, Lee JS. (1996). Staging and prognostic factors: non-small cell lung cancer. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT. Lung Cancer Principles and practice. Philadelphia, Lippincott-Raven.
122. Mori T, Sasaki T, Iwanami A. (2003) Smoking habits in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 120: 207-209.
123. Mullis KB, Faloona FA. (1987). Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol* 155:335-50.
124. Murata M, Tagawa M, Kimura H, Kakisawa K, Shirasawa H, Fujisawa T. (1998). Correlation of the mutation of p53 gene and the polymorphism at codon 72 in smoking-related non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol* 12(3):577-81.
125. Murata M, Tagawa M, Kimura M, Kimura H, Watanabe S, Saisho H. (1996). Analysis of a germ line polymorphism of the p53 gene in lung cancer patients; discrete results with smoking history. *Carcinogenesis* 17(2):261-4.
126. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. (1999). High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 56(10):940-5.
127. Murray RM, Reveley AM, Lewis SW. (1988). Family History, Obstetric Complications, and Cerebral Abnormality in Schizophrenia. Ed: MT Isvang, JC Simpson. *Handbook of Schizophrenia, Epidemiology and Genetics*, Cilt 3, Norology, Amsterdam, Elsevier, S: 563-577.
128. Nakachi N, Imai K, Hayashi S. (1991). Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res* 51:5177.
129. Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL. (1993). The glutathione-S-transferase μ polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 53:2313.
130. Ni X, Trakalo J, Valente J. (2005). Human p53 tumor suppressor gene (TP53) and schizophrenia: case-control and family studies. *Neurosci Lett* 388(3):173-8.
131. Nishino Y, Inoue M, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Tsugane S. (2006). Tobacco Smoking and Gastric Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 36(12):800-7.
132. O'Collaghan E, Larkin C, Kinsella A. (1990). Obstetric complications, the putative familial. Sporadic distortion and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 153:191- 197.
133. O'Collaghan E, Larkin C, Kinsella A. (1991). Familial obstetric and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am S Psychiatry*, 148:479-483.

134. O'Donovan MC, Owen MJ. (1999). Candidate-gene association studies of schizophrenia. *Am J Hum Genet* 65(3):587-92.
135. Olincy A, Ross RG, Roath M. (1998). Smooth pursuit eye movements and cigarette smoking in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 18: 175-185.
136. On Line Mendelian Inheritance in Man (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>): TUMOR PROTEIN p53; TP53 (191170).
137. Özbek U, Çildağ O, Girgiç M. (1994). Primer akciğer kanserli 116 hastanın değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 5:1-7.
138. Özben T. (1998). Pathophysiology of cerebral ischemia. Mechanisms involved in neuronal damage. In: "Free radicals, oxidative stress, and antioxidants". Ed: Özben T. Plenum Press. New York.; S: 163-187.
139. Özdülger A, Balkan E, Kaya S. (1994). Son 10 yılda bronş kanseri vakarlarına yaklaşımımız ve sonuçlarımız. *Solunum hastalıkları* 5:200-6.
140. Papiol S, Arias B, Barrantes-Vidal N, Guitart M, Salgado P, Catalan R, Fananas L. (2004). Analysis of polymorphisms at the tumor suppressor gene p53 (TP53) in contributing to the risk for schizophrenia and its associated neurocognitive deficits. *Neurosci Lett* 363(1):78-80.
141. Park JK, Lee HJ, Kim JW. (2004). Differences in p53 gene polymorphisms between Korean schizophrenia and lung cancer patients. *Schizophr Res* 67(1):71-4.
142. Park M. (1998). *Oncogenes*, "The Genetic Basis of Human Cancer, editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill, New York.; Sayfa: 205.
143. Parkin DM, Muir CS. (1992). Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 120):45-173.
144. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. (1999). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49: 33-64.
145. Pavlakou G, Tsarouha A, Koza T. (1997). Lung Cancer: 10 years after. *Eur Res Journal ERS Annual Congress Abstracts Berlin, Germany.* Sayfa 113.
146. Pemberton JH, Nagorney DM, Gilmore JC, Taylor WF, Bernatz PE. (1983). Bronchogenic carcinoma in patients younger than 40 years. *Ann Thorac Surg.* 36(5):509-15.
147. Perez-Soler R, Mendelson J. (1998). Growth factor receptors as a target for therapy. Eds: Roth JA, Cox JD, Hong WK. *Lung cancer.* 2nd ed. Blackwell Science Inc. Sayfa 309-341.
148. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. (2000). Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 321(7257):323-9.

- 149.**Poirier MF, Canceil O, Bayle F. (2002). Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 529-537.
- 150.**Postmus PE. (1998). Epidemiology of lung cancer. Eds: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA. Fishman's pulmonary diseases and disorders. McGraw Hill Companies. New York.; Sayfa 1707-19.
- 151.**Rice D. (1979). No lung cancer in schizophrenics? *Br J Psychiatry* 134:128.
- 152.**Robles AI, Linke SP, Harris CC. (2002). The p53 network in lung carcinogenesis. *Oncogene* 21(45):6898-907.
- 153.**Rocco JW, Sidransky D. (2001). p16(MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression. *Exp Cell Res* 264:42.
- 154.**Rostmus PE. (1998). Epidemiology of Lung Cancer. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. The McGraw-Hill Companies. USA.; Sayfa 1706-25.
- 155.**Roth JA. (1994). Molecular events in lung cancer. *Lung Cancer* 10 (Suppl 1):3s-15s.
- 156.**Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. (2004). Type of wine and risk of lung cancer: a case-control study in Spain. *Thorax* 59(11):981-5.
- 157.**Rudin CM, Thompson CB. (1998). Apoptosis and cancer: "The Genetic Basis of Human Cancer. Editörler: Vogelstein B, Kinzler KW, McGraw Hill, New York .; Sayfa:193.
- 158.**Ruetz S, Fabbro D, Zimmermann J, Meyer T, Gray N. (2003). Chemical and biological profile of dual Cdk1 and Cdk2 inhibitors. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 3(1):1-14.
- 159.**Ryan KM, Phillips AC, Vousden KH. (2001). Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. *Curr Opin Cell Biol* 13:332
- 160.**Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis M. (2002). "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.
- 161.**Samet J, Humble C, Pathac D. (1986). Personal and family history of respiratory disease and lung cancer risk. *Am Rev Respir Dis* 134:466.
- 162.**Santos-Martinez MJ, Curull V, Blanco ML, Macia F, Mojal S, Vila J, Broquetas JM. (2005). Lung cancer at a university hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series. *Arch Bronconeumol* 41(6):307-12.
- 163.**Schottenfeld D. (2000). Etiology and epidemiology of lung cancer Pass H, Mitchell J, Johnson D, Turrisi A, Minna J: Lung cancer. Lippincott Williams and Wilkins. 20:367-388.
- 164.**Schulz S. (1991). Genetics of Schizophrenia: A status report Review of psychiatry. Ed: A Tasman, S Goldfinger. Cilt 10, Washington, American Psychiatric Press, Sayfa: 79-93.
- 165.**Schwab SG, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, Honig S, Strauss M, Segman R, Lichtermann D, Knapp M, Trixler M, Maier W, Wildenauer DB. (1998). Support for a

- chromosome 18p locus conferring susceptibility to functional psychoses in families with schizophrenia, by association and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 63(4):1139-52.
- 166.**Schwarzkopf SB, Nasrallah HA, Olson SC. (1989). Perinatal complications and genetic loading in schizophrenia. *Preliminary Findings Psychiatry Res* 27:233-239.
- 167.**Sclafani RA, Schaurer IE, Langan TA. (1998). Alterations in cell cycle control in lung cancer. Eds: Kane MA, Bunn PA. *Biology of lung cancer*. Marcel Dekker Inc. New York, Sayfa 295-315.
- 168.**Sellers TA, Bailey Wilson JE, Elston RC. (1990). Evidence for Mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 82:1272.
- 169.**Sennvik K, Fastbom J, Blomberg M, Wahlund LO, Winblad B, Benedikz E. (2000). Levels of alpha- and beta-secretase cleaved amyloid precursor protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 278(3):169-72.
- 170.**Sharp PA, Sugden B, Sambrook J. (1973). Detection of two restriction endonuclease activities in *Haemophilus parainfluenzae* using analytical agarose-ethidium bromide electrophoresis. *Biochemistry* 12(16):3055-63.
- 171.**Sharpless NE, DePinho RA. (2007). Cancer biology: gone but not forgotten. *Nature* 445(7128):606-7.
- 172.**Shen P, Buchholz M, Sung R, Roxas A, Franco C, Yang WH, Jagadeesan R, Davis K, Oefner PJ. (2002). Population genetic implications from DNA polymorphism in random human genomic sequences. *Hum Mutat* 20(3):209-17.
- 173.**Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375(6534):754-60.
- 174.**Siegfried JM, Demichele MAA, Davis AG. (1999). Growth factors and receptors in non small cell lung cancer. Eds: Brambilla C, Brambilla E. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. Marcel Dekker Inc. New York, Sayfa 317- 336.
- 175.**Siegfried JM. (1998). Biology and chemoprevention of lung cancer. *Chest* 113(1):40S-45S.
- 176.**Själänder A, Birgander R, Kivela A, Beckman G. (1995). p53 polymorphisms and haplotypes in different ethnic groups. *Hum Hered* 45:144-149.
- 177.**Skuladottir H, Olsen JH, Hirsch FR. (2000). Incidence of lung cancer in Denmark: historical and actual status. *Lung Cancer* 27:107-18.
- 178.**Snow H. (1893). *A treatise: practical and theoretic on cancers and the cancer process*. Churchill. London.; Sayfa 18, 93.
- 179.**Spiro SG, Porter JC. (2002). Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1166-96.

180. Spivack SD, Fasco MJ, Walker VE, Kaminsky LS. (1997). The molecular epidemiology of lung cancer. *Crit Rev Toxicology* 27:319-365.
181. St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ. (1990). Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 336(8706):13-6.
182. Straub RE, MacLean CJ, Martin RB, Ma Y, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Webb BT, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. (1998). A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. *Am J Med Genet* 81(4):296-301
183. Takanami I, Imamuma T, Hashizume T, Kikuchi K, Yamamoto Y, Yamamoto T, Kodaira S. (1996). Expression of PDGF, IGF-II, bFGF and TGF-beta 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 192(11):1113-20.
184. Tatlısöz H, Erkan ML, Fındık S, Kandemir B. (2000). Clinical features and outcomes of small cell lung cancer cases from northern Turkey. *Turkish Respiratory Journal* 1:26-30.
185. Tchia MM, Holmes MD, McLennan G. (1991). The molecular biology of lung cancer. *Med J Australia* 154:501-503.
186. Turkish Thoracic Society, Lung and Pleural Malignancies Study Group. (2002). Pattern of lung cancer in Turkey 1994-1998. *Respiration* 69:207-10.
187. Utkaner G, Yılmaz U, Çelikten E. (1996). Primer akciğer kanserli 116 hastanın değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 7:1-9.
188. Uzun Ö, Cansever A, Basoğlu B. (2003). Smoking and substance abuse in out patients with schizophrenia: A 2-year followup study in Turkey. *Drug Alcohol Depend*, 70: 187-192.
189. Üçok A, Polat A, Bozkurt O. (2001). Şizofreni ve iki uçlu duygudurum bozukluğu hastalarında sigara: Kontrollü bir çalışma. *Psikiyatri Psikoloji Psikiyatri Dergisi*, 2: 193-198.
190. Wang YC, Chen CY, Chen SK, Chang YY, Lin P. (1999). p53 codon 72 polymorphism in Taiwanese lung cancer patients: association with lung cancer susceptibility and prognosis. *Clin Cancer Res* 5(1):129-34.
191. Wang YC, Lee HS, Chen SK, Chang YY, Chen CY. (1999). Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism in lung carcinomas. *Eur J Cancer* 35(2):226-30.
192. Wang-Gohrke S, Rebbeck TR, Besenfelder W, Kreienberg R, Runnebaum IB. (1998). p53 germline polymorphisms are associated with an increased risk for breast cancer in German women. *Anticancer Res* 18:2095-100.
193. Wei Q, Spitz MR. (1997). The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. *Cancer and Metastasis Reviews* 16:295-307.

- 194.**Weill D, Mack M, Roth J, Swisher S, Proksch S, Merritt J, Nemunaitis J. (2000). Adenoviral-mediated p53 gene transfer to non-small cell lung cancer through endobronchial injection. *Chest* 118:966
- 195.**Weston A, Ling-Cawley HM, Caporaso NE, Bowman ED, Hoover RN, Trump BF, Harris CC. (1994). Determination of the allelic frequencies of an L-myc and a p53 polymorphism in human lung cancer. *Carcinogenesis* 15(4):583-7.
- 196.**Whatley SA, Curti D, Das Gupta F, Ferrier IN, Jones S, Taylor C, Marchbanks RM. (1998). Superoxide, neuroleptics and the ubiquinone and cytochrome b5 reductases in brain and lymphocytes from normals and schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 3(3):227-37.
- 197.**Wong AH, Macciardi F, Klempan T, Kawczynski W, Barr CL, Lakatoo S, Wong M, Buckle C, Trakalo J, Boffa E, Oak J, Azevedo MH, Dourado A, Coelho I, Macedo A, Vicente A, Valente J, Ferreira CP, Pato MT, Pato CN, Kennedy JL, Van Tol HH. (2003). Identification of candidate genes for psychosis in rat models, and possible association between schizophrenia and the 14-3-3eta gene. *Mol Psychiatry* 8(2):156-66.
- 198.**Wright P, Murray RM. (1996). Prenatal Influenza, Immunogenes and Schizophrenia: A hypothesis and some recent findings. Eds: Waddington JC, Buckley P. *The Neurodevelopmental Basis of Schizophrenia* Austin. Texas.; Sayfa: 43-59.
- 199.**Yang Y, Xiao Z, Chen W. (2004). Tumor suppressor gene TP53 is genetically associated with schizophrenia in the Chinese population. *Neurosci Lett* 369(2):126-31.
- 200.**Yıldız M, Özcan ME. (2000). Ayaktan izlenen psikiyatri hastalarında nikotin bağımlılığı yaygınlığı. *Bağımlılık Dergisi* 1: 86-88.
- 201.**Yüksel N, Öncüoğlu HE. (1997). Şizofreninin genetiği. *Şizofrenide Yeni Ufuklar, Sempozyum Kitabı*, Ankara.
- 202.**Zandwijk NV, Vanit Peer LJ. (1998). The role of prognostic factors and oncogenes in the detection and management of non-small cell lung cancer. *Oncology* 2:55.
- 203.**Ziedonis DM, George TP. (1997). Schizophrenia and nicotine use: report of a pilot smoking cessation program and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull* 23: 247-254.
- 204.**Zörnig M, Hueber A-O, Baum W, Evan G. (2001). Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 1551(2): f1-37

8. EKLER

EK:A

ARAŞTIRILACAK GRUBA DAHİL OLMAYI KABÜL EDEN KİŞİLERİN RIZA FORMU

Araştırmanın Amacı: p53 genindeki kodon 72 polimorfizminin şizofreni ve akciğer kanseriyle ilişkisini ortaya koymak için şizofrenik ve akciğer kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarında bu polimorfizmin Türk popülasyonundaki insidansını araştırmaktır. Şizofrenik bozukluk ve kanser arasındaki ilişkiyi tespit etmektir. Türk popülasyonunda akciğer kanser ve şizofrenik hastalarda p53 kodon 72 polimorfizminin genotipik insidansını araştırmak ve akciğer kanser riski ve prognozunun bu polimorfizmle ilişkisini ortaya koymaktır.

Araştırmaya Destek Sağlayan Akademik Birimler:

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Göğüs hastalıkları ABD

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Onkoloji

Elazığ Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin göğüs hastalıkları ve onkoloji ABD

Araştırmacı Akademik Grup:

Yrd.Doç.Dr. Hüseyin YÜCE..... Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Fakültesi

Msc Bio. Ülkü ÖZBEY.....Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Fakültesi

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAY FORMU

‘‘Türk Popülasyonunda Şizofreni ve Akciğer Kanseri Hastaları Arasında P53 Gen Polimorfizmi Farklılıklarının Araştırılması’’ adlı çalışmada kullanılmak üzere 4 ml kan alınmasını gönüllü olarak kabul ettiğimi, çalışmanın konusu çalışmaya katıldığım takdirde herhangi bir ücret talep edilmeyeceğini ve çalışma sonuçlarının tedavi sürecini etkilemeyeceği konularında bilgilendirildiğimi beyan ederim. Araştırmacıların, çalışma sonucunda elde edilen verilerin yayınlanmasında serbest olduklarına dair kanuni iznimi veriyorum.

Bu formu yakınlarınızla görüşmek için evinize götürebilir ve onlarla görüşerek, çalışmaya katılıp katılmama kararını daha sonra verebilirsiniz. Çalışma sonuçları ve hastalığın gidişatı göz önünde bulundurularak hasta doktorundan çalışma sonuçları hakkında bilgi alabilir. Hasta çalışmadan ayrılmak istediğinde formunu geri alabilir. Formunu geri çeken hastanın örneklerine hiçbir işlem yapılmayacaktır. Formda yer alan kişisel bilgileriniz saklı kalacaktır.

HASTA ADI VE SOYADI:

TARİH:

İMZA:

AKCİĞER CA HASTA KAYIT FORMU		
Adı Soyadı:		
Yaş:		
Cinsiyeti:	E:	K:
Klinik Tanı:		
Patoloji:		
Klinik evreleme:		
Patolojik evreleme		
Bronkopi bulguları:		
Mesleği:		
Sigara kullanıyor mu:	Evet:	Hayır:
Alkol kullanıyor mu:	Evet:	Hayır:
Ailede akciğer kanseri var mı:	Evet:	Hayır:
Klinik belirtiler:		
A) Geçmeyen öksürük:	Var:	Yok:
B) Göğüs ağrısı:	Var:	Yok:
C) Nefes darlığı:	Var:	Yok:
D) Öksürükle kan veya kanlı balgam çıkarmak:	Var:	Yok:
E) Hemoptizi:	Var:	Yok:
F) Ses kısıklığı:	Var:	Yok:
G) Boyunda ve yüz değişiklikler:	Var:	Yok:
H) Tekrarlayan pnömoni ve bronşit atakları:	Var:	Yok:
D) Halsizlik :	Var:	Yok:
J) İştah kaybı:	Var:	Yok:
K) Baş ağrısı kemik ağrısı:	Var:	Yok:
L) Kazaya bağlı olmayan kemik kırıkları:	Var:	Yok:
M) Açıklanamayan kilo kaybı:	Var:	Yok:
N) Düzgün yürüyememe zaman zaman oluşan hafıza kaybı:	Var:	Yok:
O) Almış olduğu tedaviler var mı? Kemoterapi? Radyoterapi? Cerrahi	Var:	Yok:
P) Tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri nasıl?	Var:	Yok:

EK: C

ŞİZOFRENİ HASTA KAYIT FORMU		
Adı Soyadı:		
Yaş:		
Cinsiyeti:	E:	K:
Eğitim durumu:		
Klinik Tanı		
Sigara kullanıyor mu:	Evet:	Hayır:
Alkol kullanıyor mu:	Evet:	Hayır:
Başka kronik bir hastalık: Varsa ne:		
Hastalığın Başlangıç yaşı:		
Ailede böyle bir hikaye var mı (anne ve baba):	Evet:	Hayır:
İsteksizlik, ilgi kaybı:	Var:	Yok:
Vurdum duymazlık:	Var:	Yok:
İçine kapanma:	Var:	Yok:
Düşüncede fakirlik:	Var:	Yok:
Uyku düzeninin bozulması (artma / azalma):		
Çabuk sinirlenme:	Var:	Yok:
Küçük şeylere öfkelenme:	Var:	Yok:
Başkalarına ya da kendine zarar verme düşüncesi:	Var:	Yok:
Başkalar ıyla yakınlık kurmada isteksizlik:	Var:	Yok:
Sanrılar (hezeyanlar):		
A) Alınganlık :	Var:	Yok:
B) Kendini büyük görme Var:	Var:	Yok:
Halüsinasyonlar:		
A) Kendi düşüncelerinin yüksek sesle söylendiğini işitme:	Var:	Yok:
B) Kendisine emir veren yönlendiren seslerin işitilmesi:	Var:	Yok:
C) Görsel	Var:	Yok:
Konuşma özellikleri ve kalitesinde bozulma:	Var:	Yok:
Aşırı ölçüde garip ve anlamsız şekilde dağılmış davranışlar:	Var:	Yok:
İntihar girişiminde bulunma	Var:	Yok:

EK: D

AKCİĞER CA VE ŞİZOFRENİ KONTROL GRUBU KAYIT FORMU		
Adı Soyadı:		
Yaş:		
Cinsiyeti:	E:	K:
Mesleği		
Bireyin kendisinde:	Var:	Yok:
Akciğer kanseri:	Var:	Yok:
Şizofreni:	Var:	Yok:
Hiçbiri (Sağlıklı):	Evet:	Hayır:
Bireyin ailesinde:		
Akciğer kanseri var mı:	Var:	Yok:
Şizofrenik birey var mı:	Var:	Yok:
Sigara kullanıyor mu	Evet:	Hayır:
Alkol kullanıyor mu:	Evet:	Hayır:
TLF:		
Adres:		

9. ÖZGEÇMİŞ

22.03.1976 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Elazığ'da ve lise öğrenimimi İstanbul'da tamamladı. 1994 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 1998 yılında mezun oldu. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında Biyolog olarak çalışmaya başladı ve aynı bölümde yüksek lisansı kazandı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yapmakta olduğu yüksek lisansı 09.01.2004 tarihinde tamamladı.

Eylül 2004 tarihinde yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında doktora sınavını kazanarak aynı bölümde doktora eğitimine başladı. "Türk Popülasyonunda Şizofreni ve Akciğer Kanseri Hastaları Arasında p53 Gen Polimorfizm Farklılıklarının Araştırılması" isimli doktora tezi hazırladı. Ulusal dergilerde basılmış ve basılmak üzere kabul edilmiş 25 adet makalesi mevcuttur. Ulusal ve uluslararası kongrelerde poster olarak sunulmuş 27 adet bildirisi vardır.

Yabancı dilim İngilizcedir.

PhD. Ülkü ÖZBEY