

Over Kanserli Hastalardaki ERCC1 ve ABCB1 gen polimorfizminin platin ve taksan tedavisine yanıt ile ilişkisi

Relationship of ERCC1 and ABCB1 gene polymorphisms with response to platinum and taxane therapy in patients with ovarian cancer

Atike Gökçen Demiray, Arzu Yaren, Aydın Demiray, Burcu Yapar Taşköylü, Serkan Değirmencioğlu, Gamze Gököz Doğu, Hakan Akça

Gönderilme tarihi: 02.03.2020

Kabul tarihi: 16.03.2020

Özet

Amaç: Kanser kemoterapisine yanıtta bireysel farklılıkların oluşmasında genetik polimorfizmlerin rolü büyüktür. Gen polimorfizmleri ve mutasyonlar, kombinasyon kemoterapi tedavilerinde, yaygın olarak kullanılan ilaçların metabolizmalarını etkileyebilmektedirler. Bu sebeple, bu polimorfizmlerin belirlenmesinin, birçok kanser türünde, kemoterapiye klinik yanıt ya da kemoterapi ilişkili toksisiteyi öngörmeye etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Biz de çalışmamızda bu amaçla over kanseri hastalarında ERCC1 geni C8092A ve T19007C ile ABCB1 (MDR1) geni C3435T tek nükleotit değişiminin platin ve taksan tedavisine yanıtta bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takipli 20 over kanser tanılı hasta dahil edildi. Hastalardan 5ml tam kan alındı. Toplanan tam kanlardan DNA izolasyonu qiagen miniBlood kit kullanılarak elde edildi. Elde edilen DNA'lardan pyrosequencing sistem kullanılarak tek gen değişimi analiz edildi. İstatistik, Statistical Package for Social Sciences version 17 ile hesaplandı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastalarımızın ortalama yaş değeri 61 yıl idi (alt ve üst sınırlar: 46-73 yıl). Hastalardan 8'i evre 3c ve 12'si evre 4'tü. Histopatolojik olarak, 18'i seröz papiller, 2'si berrak hücreli olarak tanımlanmıştı. ERCC1 geni C8092A değişimi; 14 hastada wild tip iken 6 hastada heterozigot veya mutant, ERCC1 geni T19007C değişimi; 5 hastada wild (yaban tip) iken 15 hastada heterozigot veya mutant olarak saptanmıştır. ABCB1 (MDR1) geni C3435T değişimi; 11 hastada wild iken 9 hastada heterozigot veya mutant olarak analiz edilmiştir. ERCC1 ve ABCB1 geni tek nükleotit değişimi araştırılan 20 hastanın progrese olma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak ERCC1 geni C8092A değişimi wild tip olan hastaların ortalama sağkalım süresi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.

Sonuç: Gen polimorfizmleri tedaviye yanıtı ön görmede yol gösterici bir belirteç olarak kullanılabilir. Polimorfizmi taşıyan hastaların belirlenmesi klinisyenlerin kemoterapi tedavilerini bireyselleştirmelerine yardımcı olacaktır. Farmakogenetik yaklaşımlı daha fazla hastanın dahil edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Over kanseri, ERCC1, ABCB1, platin, taksan.

Demiray AG, Yaren A, Demiray A, Yapar Taşköylü B, Değirmencioğlu S, Gököz Doğu G, Akça H. Over Kanserli Hastalardaki ERCC1 ve ABCB1 gen polimorfizminin platin ve taksan tedavisine yanıt ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:363-367.

Abstract

Purpose: Genetic polymorphisms play a major role in the individual differences in response to cancer chemotherapy. Gene polymorphisms and mutations can affect the metabolism of commonly used drugs in combination chemotherapy treatments. Therefore, it is thought that the detection of these polymorphisms may be effective in predicting clinical response to chemotherapy or chemotherapy-related toxicity in many types of cancer. In this study, we planned to investigate whether ERCC1 gene C8092A and T19007C and ABCB1 (MDR1) gene C3435T single nucleotide change have an effect on platinum and taxane treatment in ovarian cancer patients.

Atike Gökçen Demiray, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: gokcenakaslan@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4397-5468) (Sorumlu Yazar)

Arzu Yaren, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ayaren@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-1436-8650)

Aydın Demiray, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ademiray@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-3343-0184)

Burcu Yapar Taşköylü, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drburcuyapar@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4755-2753)

Serkan Değirmencioğlu, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sdegirmencioğlu@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-1213-2778)

Gamze Gököz Doğu, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ggokoz@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-8142-0362)

Hakan Akça, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hakca@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-9477-8571)

Materials and methods: Twenty patients diagnosed with ovarian cancer were included in our study at Pamukkale University Medical Faculty Medical Oncology Outpatient Clinic. Five ml serum blood was taken from the patients. DNA isolation from collected serum blood was obtained using the qiagen miniBlood kit. Single gene exchange was analyzed using the pyrosequencing system from the DNA obtained. The analyses were carried out using SPSS v17. The results were evaluated within the 95% confidence interval. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The median age of our patients was 61 years. (limits: 46-73 years). Eight of the patients were stage 3c and 12 were stage 4. Histopathologically, 18 were defined as serous papillary and 2 were clear cell. ERCC1 gene C8092A replacement; While 14 patients were wild type, 6 patients had heterozygous or mutant, ERCC1 gene T19007C change; It was wild in 5 patients, and heterozygous or mutant in 15 patients. ABCB1 (MDR1) gene C3435T replacement; It was analyzed as heterozygous or mutant in 9 patients while wild in 11 patients. No statistically significant difference was found between the progression time of 20 patients whose ERCC1 and ABCB1 gene single nucleotide changes were investigated.

However, the median survival time of patients with ERCC1 gene C8092A wild type is significantly higher.

Conclusion: Gene polymorphisms can be a biomarker in predicting treatment response. Identifying patients with polymorphism will help clinicians individualize chemotherapy treatments. Large studies are needed, involving more patients with a pharmacogenetic approach.

Key words: Ovarian cancer, ERCC1, ABCB1, platin, taxane.

Demiray AG, Yaren A, Demiray A, Yapar Taşköylü B, Değirmencioğlu S, Gököz Doğu G, Akça H. Relationship of ERCC1 and ABCB1 gene polymorphisms with response to platinum and taxane therapy in patients with ovarian cancer. Pam Med J 2020;13:363-367.

Giriş

Over kanseri gelişmiş ülkelerde 2. en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise 3. sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Jinekolojik kanserler arasında en sık ölüm nedenidir. Tanıda hastaların %75'i evre 3 ve 4 ile başvururlar. Prognoz evre ile ilişkili olup 5 yıllık genel sağkalım erken evre hastalıkta %68-90, ileri evre hastalıkta ise %13-60 arasındadır. Erken evre hastalıkta optimal sitoredüksiyon ile cerrahi ve cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda 3-6 kür adjuvan platin+taksan kombinasyon kemoterapisi, ileri evrede de optimal debulking cerrahi sonrası sistemik kemoterapi önerilmektedir. Over kanserlerinde, optimal cerrahi ve adjuvan paklitaksel karboplatin kemoterapi rejimine rağmen hastaların %70'inde ilk 3 yılda nüks görülmektedir. İkinci ve daha sonraki basamak tedavilerindeki prognoz ve cevap, büyük ölçüde ilk kemoterapideki son dozdan itibaren geçen hastalısız süreye dayanmaktadır. Hastalar platin duyarlı, platin dirençli ve refrakter olarak sınıflandırılmaktadır. Refrakter hastalık ilk seri tedaviye hiç yanıt alınmaması, platin dirençli yanıt alınamaması ya da ilk 6 ay içinde nüks olması, platin duyarlı hastalık ise yanıt alınıp en az 6 ay sonra nüks gelişmemesi olarak tanımlanmaktadır. Nüks saptanan hastalar, multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmelidir. Cerrahiye uygun olabilecek hastalar sitoredüktif ya da palyatif cerrahi operasyonlar açısından

değerlendirilmelidir. Platin duyarlı nüks gelişen hastalara seçilecek tedavi tekrar platin bazlı kemoterapi olmalıdır. Platin dirençli veya refrakter hastalarda optimal tedavi bilinmemektedir. Tek ajan kemoterapileri, kombinasyon kemoterapilerine tercih edilmelidir. Doksetaksel, paklitaksel, oral etoposid, gemsitabin, lipozomal doksorubisin ve topotekan gibi ajanlar verilebilmektedir. Bevacizumabın, tekrarlayan over kanserlerinde progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığı bildirilmektedir. Multiple ardışık kürler halinde kemoterapi alan hastalarda, uygulanan ajanlara bağlı toksisite riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

Platin bazlı kemoterapi alan over kanserli hastaların yaklaşık %15-20'si primer platin dirençlidir. Bu hastaların tanımlanması ve daha etkili bir başka tedaviye geçişi over kanserinin mortalitesini azaltabilir. Dirençli hastaları önceden belirleyebilecek güvenli bir biyobelirteç yoktur. Kanser kemoterapisine yanıtta bireysel farklılıkların oluşmasında genetik polimorfizmlerin rolü büyüktür. Gen polimorfizmleri ve mutasyonlar, kombinasyon kemoterapi tedavilerinde, yaygın olarak kullanılan ilaçların metabolizmalarını etkileyebilmektedirler. Belirli bazı polimorfizmler, bazı ilaçların etkinliğinde değişiklik yaratırken, diğer bazıları da bu ilaçların toksisitesini büyük oranda arttırmaktadır [1]. Bu sebeple, bu polimorfizmlerin belirlenmesinin, birçok

kanser türünde, kemoterapiye klinik yanıt ya da kemoterapi ilişkili toksisiteyi öngörmede etkili olabilecekleri düşünülmektedir. ERCC1(Eksizyon Onarımı Çapraz Tamamlama grubu 1) geni C8092A ve/veya T19007C tek nükleotit değişimi ERCC1 geni mRNA yıkım süresini uzatmakta bu durumda platin tabanlı tedavide direnç oluşturarak progresyona neden olmaktadır [2]. ABCB1 (MDR1-çoklu ilaç direnci) geni C3435T tek nükleotit değişimi p-glikoprotein proteini aktif olmasını dolayısıyla ksenobiotik transmembran olan MDR1 üzerinden taksan moleküllerinin hücreden daha hızlı atılmasına yol açmaktadır [3]. Bu durumda progresyona neden olmaktadır. Biz de çalışmamızda bu amaçla nüks platin dirençli over kanseri hastalarında ERCC1 geni C8092A ve T19007C ile ABCB1 (MDR1) geni C3435T tek nükleotit değişiminin platin ve taksan tedavisine yanıtta bir etkisinin olup olmadığını araştırmayı planladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde takipli 20 gönüllü over kanser tanılı hasta dahil edildi. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onayı alındı. Katılımcı hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastalar tanı sonrasında ilk basamakta platin ve taksan tabanlı kemoterapi almıştı, ve bu esnada ortalama 4 farklı kemoterapi protokolü, her bir kemoterapi protokolünde de ortalama 8 siklus olmak üzere platin temelli tedavi uygulanmıştı. Platin bazlı tedavi sonrası 6 aydan önce olan progresyon (radyolojik) platin direnci olarak tanımlanmış olup bu hastalar çalışmaya alındı. Hastalardan 5ml tam kan alındı. Toplanan tam kanlardan DNA izolasyonu qiagen miniBlood kit kullanılarak elde edildi. Elde edilen DNA'lardan pyrosequencing sistem kullanılarak tek gen değişimi analiz edildi. Hasta verilerine hasta dosyalarından ulaşıldı. İstatistiksel analiz SPSS-17 paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. $P < 0,05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) Kaplan Meier testi ile hesaplandı.

Bulgular

Hastalarımızın ortanca yaş değeri 61 yıl idi. (alt ve üst sınırlar: 46-73 yıl). Hastalardan 8'i evre 3c ve 12'si evre 4'tü. Histopatolojik olarak,

18'i seröz papiller, 2'si berrak hücreli olarak tanımlanmıştı. ERCC1 geni C8092A değişimi; 14 hastada wild tip iken 6 hastada heterozigot veya mutant, ERCC1 geni T19007C değişimi; 5 hastada wild (yaban tip) iken 15 hastada heterozigot veya mutant olarak saptanmıştır. ABCB1 (MDR1) geni C3435T değişimi; 11 hastada wild iken 9 hastada heterozigot veya mutant olarak analiz edilmiştir.

Gen polimorfizm ile progresyona kadar geçen süre (PFS) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak süreler bakıldığında ERCC1 geni C8092A wild tip hastalar median 108 haftada progresse olurken heterozigot veya mutant hastalar median 82 haftada progresse olmuşlardır. ERCC1 geni T19007C wild tip hastalar median 195 haftada progresse olurken heterozigot veya mutant hastalar median 68 haftada progresse oldu. ABCB1 (MDR1) geni C3435T wild tip hastalar median 129 haftada progresse olurken heterozigot veya mutant hastalar median 72 haftada progresse olmuşlardır.

Genel sağkalım süresi analizinde ERCC1 geni C8092A wild tip hastalar median sağkalım süresi 274 hafta iken heterozigot veya mutant hastaların 210 haftadır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). ERCC1 geni T19007C wild tip hastalarda median sağkalım süresi 296 hafta iken, heterozigot veya mutant hastalarda 252 haftadır ($p=0,244$). ABCB1 (MDR1) geni C3435T wild tip hastalar median sağkalım süresi 252 hafta iken heterozigot veya mutant hastaların 265 haftadır ($p=0,618$). Median genel sağkalım süresi 259 haftadır.

Tartışma

ERCC1 ve ABCB1 geni tek nükleotit değişimi araştırılan 20 hastanın progresse olma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak ERCC1 geni C8092A wild tip olan hastaların ortalama sağkalım süresi anlamlı olarak daha fazladır.

ERCC1, DNA onarım prosesindeki temel bir enzimdir. Artan ERCC1 mRNA düzeyleri, pek çok tümör tipinin platin tedavisine direnci ile bağlantılıdır. Bu genin ürettiği enzim, platin tedavisinin hücre DNA'sı üzerinde neden olduğu hasarı tanımlayıp onararak tedaviye karşı dirence yol açar. Bu durum, kolon kanserinde, over kanserinde, mide kanserinde ve Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinde (KHKDAK)

gösterilmiştir [4]. ERCC1 geni polimorfizmleri sağkalım üzerine etkisi birçok kanser türünde ve birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak bu sonucun moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalar, ERCC1 mRNA ve protein ekspresyonunun over kanserinde yanıtta bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir [5, 6]. Hatta bazı çalışmalarda da ERCC1'in tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) birçok farklı kanser türü için potansiyel prediktif biyobelirteçler olarak görülmüştür [7]. Platin temelli tedavilerin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar farklılık göstermektedir. Moxley, [8] ERCC1'deki C19007T SNP'nin platin tedavisine yanıtla ilişkili olmadığını bildirdi. Diğer yandan Qi, [9] rs11615'teki CC, CT ve TT frekansının, over kanseri hastalarında platin tedavisine yanıt verenlerle yanıt vermeyenler arasında önemli ölçüde farklı olduğunu bildirdi. Yapılan bir çalışmada ERCC1-C8092A genotipleri, PFS ve OS'de anlamlı iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [10]. Yine başka bir çalışmada da C8092A polimorfizmi, optimal rezeke edilen ve platin+taksan verilen over kanserli kadınlarda PFS ve OS'nin bağımsız bir öngörücüsü olarak görülmüştür [11].

ABCB1 (MDR1) geni C3435T tek nükleotid değişimi hücre içine giren taksan gibi etken moleküllerin dışarı atılımını hızlandırmakta ve bu durumda daha erken progrese olmasına yol açmaktadır [12]. Ancak yapılan bir çalışmada ABCB1 gen polimorfizmleri (G2677T / A ve C3435T), ne hastaliksız ne de genel sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır [13]. ABCB1 in kemoterapi tedavisindeki prognostik yerini inceleyen bir araştırmada ABCB1 gen polimorfizmleri ile OS, PFS veya yanıt oranları arasında herhangi bir ilişki için kanıt bulunamadı [14]. Yine bu ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada ise ABCB1 3435TT variantı artmış PFS ve OS ile ilişkilendirmiştir [15].

Sonuç olarak, gen polimorfizmleri tedaviye yanıtı ön görmeye yol gösterici bir belirteç olarak kullanılabilir. Polimorfizmi taşıyan hastaların belirlenmesi klinisyenlerin kemoterapi tedavilerini bireyselleştirmelerine yardımcı olacaktır. Farmakogenetik yaklaşımlı daha fazla hastanın dahil edildiği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ning Tang, Dan Lyu, Yan Zhang, Haiping Liu. Association between the ERCC1 polymorphism and platinum-based chemotherapy effectiveness in ovarian cancer: a meta-analysis. BMC Women's Health 2017;17:1-8. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0393-z>
2. Bogush TA, Popova AS, Dudko EA, et al. ERCC1 as a Marker of Ovarian Cancer Resistance to Platinum Drugs. Antibiot Khimioter 2015;60:42-50.
3. Peethambaram P, Fridley BL, Vierkant RA, et al. Polymorphisms in ABCB1 and ERCC2 associated with ovarian cancer outcome. Int J Mol Epidemiol Genet 2011;2:185-195.
4. Reed E, Larkins TL, Chau CH, Figg WD. DNA repair: ERCC1 nucleotide excision repair platinum resistance. Second edission New York: Springer 2014;333-349.
5. Deloia JA, Bhagwat NR, Darcy KM, et al. Comparison of ERCC1/XPF genetic variation, mRNA and protein levels in women with advanced stage ovarian cancer treated with intraperitoneal platinum. Gynecol Oncol 2012;126:448-454. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.05.006>
6. Rubatt JM, Darcy KM, Tian C, et al. Pretreatment tumor expression of ERCC1 in women with advanced stage epithelial ovarian cancer is not predictive of clinical outcomes: a Gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2012;125:421-426. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.008>
7. De Castro G Jr, Pasini FS, Siqueira SA, et al. ERCC1 protein, mRNA expression and T19007C polymorphism as prognostic markers in head and neck squamous cell carcinoma patients treated with surgery and adjuvant cisplatin-based chemoradiation. Oncol Rep 2011;25:693-699.
8. Moxley KM, Benbrook DM, Queimado L, et al. The role of single nucleotide polymorphisms of the ERCC1 and MMS19 genes in predicting platinum-sensitivity, progression-free and overall survival in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2013;130:377-382. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.054>
9. Qi BL, Li Y, Wang N, Zhou RM, Hu P, Kang S. Polymorphisms of ERCC1 gene and outcomes in epithelial ovarian cancer patients with platinum-based chemotherapy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2013;48:847-852.
10. Li Y, Hu P, Cao Y, Wang GY, Wang N, Zhou RM. Predicting the outcome of platinum-based chemotherapies in epithelial ovarian cancer using the 8092C/A polymorphism of ERCC1: a meta-analysis Biomarkers 2014;19:128-134. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2014.882414>

11. Kang S, Ju W, Kim JW, et al. Association between excision repair cross-complementation group 1 polymorphism and clinical outcome of platinum-based chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer *Exp Mol Med* 2006;38:320-324. <https://doi.org/10.1038/emm.2006.38>
12. Johnatty SE, Beesley J, Gao B, et al. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and ovarian cancer progression and survival: a comprehensive analysis from the Ovarian Cancer Association Consortium and The Cancer Genome Atlas. *Gynecologic Oncology* 2013;131:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.107>
13. Yin B, Lu P, Liang J, et al. The ABCB1 3435C>T polymorphism influences docetaxel transportation in ovarian cancer. *J Int Med Res* 2019;47:5256-5269. <https://doi.org/10.1177/0300060519870354>
14. Grimm C, Polterauer S, Zeillinger R, et al. Two multidrug-resistance (ABCB1) gene polymorphisms as prognostic parameters in women with ovarian cancer. *Anticancer Res* 2010;30:3487-3491.
15. Björn N, Jakobsen Falk I, Vergote I, Gréen H. ABCB1 Variation Affects Myelosuppression, Progression-free Survival and Overall Survival in Paclitaxel/Carboplatin-treated Ovarian Cancer Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:277-287. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12997>

11-14 Ekim 2018 tarihleri arasında Antalya Belek Ela Quality Resort Otel'de düzenlenen 2.Ulusal Ürogenital Kanserler Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Etik onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 30.10.2018 tarih ve 20 sayılı kurul toplantısında onay alınmıştır.