TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MİDE, PANKREAS VE KOLOREKTAL KANSERLERİN GELİŞİMİNDE FOLAT METABOLİZMA YOLAĞINDA GÖREVLİ ENZİMLERİN GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN (METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T VE A1298C, METİLENTETRAHİDROFOLAT DEHİDROGENAZ VE TİMİDİLAT SENTETAZ) ÖNEMİ

Dr. Bora AKTAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necati ÖRMECİ

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MİDE, PANKREAS VE KOLOREKTAL KANSERLERİN GELİŞİMİNDE FOLAT METABOLİZMA YOLAĞINDA GÖREVLİ ENZİMLERİN GENETİK POLİMORFİZMLERİNİN (METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ C677T VE A1298C, METİLENTETRAHİDROFOLAT DEHİDROGENAZ VE TİMİDİLAT SENTETAZ) ÖNEMİ

Dr. Bora AKTAŞ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Necati ÖRMECİ

Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalının finansal kaynağı ile desteklenmiştir.

ANKARA
2009

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı

Kısım:.....
Sayı: B.30.2.ANK.0.20.11.11
Konu:.....
.....

Ankara
/ /

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

" Mide,Pankreas ve Kolorektal Kanserlerin Gelişiminde Folat Metabolizma Yolağında Görevli Enzimlerin Genetik Polimorfizimlerinin (Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T ve A1298C,Metilentetrahidrofolat Dehidrogenaz ve Timidilat Sentetaz) Önemi" başlıklı, Dr.Bora Aktaş'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 13 / 07 / 2009

Prof.Dr.Necati ÖRMECİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Akın UYSAL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Üye

Doç.Dr.Murat TÖRÜNER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince, sadece eğitim hayatımda değil birçok konuda destek olan tez danışmanım ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necati Örmeciye sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tüm İç Hastalıkları öğretim üyelerine; genetik değerlendirme aşamasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Ajlan Tükün ve Yrd. Doç.Dr Halil Gürhan Karabulut'a; birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum İç Hastalıkları Bölümü asistan arkadaşlarıma, klinik ve poliklinik hemşireleri, sekreterleri ve personeline; çalışmayı finansal açıdan destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na; tüm eğitimim süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen aileme ve tezimin yazımı süresince yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Elif Aktaş'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Bora AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Önsöz i
İçindekiler ii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini vi
Şekiller Dizini ix
Tablolar Dizini x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 Mide Kanseri 3
2.1.1 Epidomiyoloji 3
2.1.2 Etyoloji ve Patogenez 4
2.1.2.1 Cinsiyet 6
2.1.2.2 Beslenme, Sigara ve Alkol Kullanımı 6
2.1.2.3 Helicobacter pylori gastriti 7
2.1.2.4 Multifokal atrofik gastrit 7
2.1.2.5 Genetik 8
2.1.3 Klinik Belirtiler 8
2.1.4 Tanı 10
2.1.5 Tedavi 10
2.1.6 Prognoz 12
2.2 Pankreas Kanseri 13
2.2.1 Epidemiyoloji 13
2.2.2 Patobiyoloji 14
2.2.3 Klinik Belirtiler 15
2.2.4 Tanı 16
2.2.5 Tedavi ve Prognoz 17
2.3 Kalın Barsak Tümörleri 18
2.3.1 Kolon Polipleri 19
2.3.1.1 Nonadenomatöz Polipler 20
2.3.1.2 Adenomatöz Polipler 20
2.3.1.2.1 Tanım ve Epidomiyoloji 20

2.3.1.2.2 Patobiyoloji 21
2.3.1.2.3 Klinik Belirtiler 22
2.3.1.2.4 Tanı 22
2.3.1.2.4 Tedavi 23
2.3.1.2.5 Prognoz 24
2.3.1.3 Kalıtsal Sendromlar 24
2.3.1.3.1 Ailesel Adenomatöz Polipozis 25
2.3.1.3.2 Gardner Sendromu 26
2.3.1.3.3 Turcot Sendromu 26
2.3.1.3.4 Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) 26
2.3.1.3.5 Peutz-Jeghers Sendromu 28
2.3.1.3.6 Juvenil Polipozis 28
2.3.1.3.6 Cowden Sendromu 29
2.3.2 Kolon ve Rektum Adenokarsinomaları 29
2.3.2.1 Tanım ve Epidomiyoloji 29
2.3.2.1.1 Çevresel Faktörler 30
2.3.2.1.2 Kalıtsal Yatkınlık 31
2.3.2.1.3 İnflamatuar Barsak Hastalığı 31
2.3.2.2 Patobiyoloji 32
2.3.2.3 Klinik Belirtiler 33
2.3.2.4 Tanı 34
2.3.2.4 Tümör Evrelemesi 35
2.3.2.5 Tedavi 36
2.3.2.6 Prognoz 37
2.3.2.7 Takip 38
2.3.2.8 Tarama 38
2.3.2.9 Kimyasal Korunma 40
2.4 Folat Metabolizması 41
2.4.1 Alkol, Sıgara Kullanımı ve Folat Statusu 42
2.4.2 Karsinogenezde Anormal DNA Metilasyonunun Rolü 43
2.4.3 Folik Asit ve Karsinogenez 44
2.4.4 Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Yapısı ve Görevi 46

2.4.4.1 Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni C677T Polimorfizmi 48
2.4.4.2 Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni A1298C Polimorfizmi 49
2.4.5 Timidilat sentetaz (TS) 49
2.4.5 Metilentetrahidrofolat Dehidrogenaz (MTHFD) 52
3. GEREÇ VE YÖNTEM 54
3.1. Olgular 54
3.2. Kan Örnekleri 55
3.3. Genetik Değerlendirme 55
3.3.1 MTHFR Geni C677T ve A1298C Mutasyonlarının Belirlenmesi 55
3.3.1.1 DNA İzolasyonu ve Kantitasyonu 55
3.3.1.2 MTHFR Geni C677T Mutasyonunun Belirlenmesi 57
3.3.1.2.1 PCR (Polymerase Chain Reaction) 57
3.3.1.2.2 Enzimle Kesim 58
3.3.1.2.2.1 Jel elektroforezi ve görüntüleme 58
3.3.1.3 MTHFR Geni A1298C Mutasyonunun Belirlenmesi 58
3.3.1.3.1 PCR 58
3.3.1.3.2 Enzimle Kesim 59
3.3.1.3.3 Jel Elektroforezi ve Görüntüleme 59
3.3.2 TS Geni 2R/3R Mutasyonunun Belirlenmesi 59
3.3.2.1 PCR 59
3.3.2.2 Jel elektroforezi ve görüntüleme 60
3.3.2 MTHFD Geni T401C ve G1958A Mutasyonlarının Belirlenmesi 60
3.3.2.1 MTHFD Geni T401C Mutasyonunun Belirlenmesi 60
3.3.2.1.1 PCR 60
3.3.2.1.2 Enzimle Kesim 60
3.3.2.1.3 Jel Elektroforezi ve Görüntüleme 61

3.3.2.2 MTHFD Geni G1958A Mutasyonunun Belirlenmesi 61
3.3.2.2.1 PCR 61
3.3.2.2.2 Enzimle Kesim 61
3.3.2.2.3 Jel Elektroforezi ve Görüntüleme 62
3.4. İstatistiksel Analiz 62
4. BULGULAR 63
5. TARTIŞMA 86
6. SONUÇ 99
7. ÖZET 101
8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY) 103
9. KAYNAKLAR 105
10. EKLER 122
Ek 1. Etik kurul onayı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D : Amerika Birleşik Devletleri

A : Adenin

Ad : Anlamlı değil

APC : Adenomatöz polipozis koli

BHMT : Betain homosistein metil transferaz

BT : Bilgisayarlı tomografi

C : Sitozin

CA : Karbonhidrat antijen

CEA : Karsinoembriyonik antijen

CL : Sistatyonin γ ligaz

CS : Sistatyonin β sentetaz

CYPA1 : Sitokrom P 450 A1

dATP : Adenozin tri fosfat

dCTP : Sitozin tri fosfat

dGTP : Guanozin trifosfat

dH_2O : Distile su

DMG : Dimetilglisin

DNA : Deoksiribonükleik asit

DNMT : DNA (sitozin-5)-metiltransferaz

dTTP : Deoksilat Timin tri fosfat

d TMP : deoksitimidin monofosfat

d UMP : deoksiüridin monofasfat

EDTA : Ethylene diamine tetra acetate

ENNG : N-etil-N-nitro-N-nitrozoguanidin

EUS : Endoskopik ultrasonografi

FOBT : Gaitada gizli kan

GI : Gastrointestinal

GÖRH : Gastroözefageal reflü hastalığı

GST : Glutatyon S transferaz

HCl : Hidroklorik asit

HNPCC : Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

KCl : Potasyum klorür

KRK : Kolorektal kanser

KG : Kontrol grubu

KT : Kemoterapi

L-myc : Myelocytomatosis oncogene

MboII : Moraxella bovis 2 enzimi

$MgCl_2$: Magnezyum klorür

MK : Mide kanseri

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

mRNA : Messenger ribonükleik asit

MS : Metiyonin sentetaz

MSI : Mikrostallet instabilite

MT : Metil transferaz

MTHFD : Metilentetrahidrofolat dehidrogenaz

MTHFR : Metilentetrahidrofolat redüktaz

NaCl : Sodyum klorür

NBI : Narow imaging band

NSAİİ : Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

PCR : Polymerase chain reaction

PK : Pankreas kanseri

RT : Radyoterapi

SAH : S-adenozilhomosistein

SAM : S-adenozilmetiyonin

SDS : Sodyum dodecylsulfate

STE : Sodyum tri EDTA

STK11 : Serin-treonin kinaz

T : Timin

TGFR-BII : Transforming Growth Factor-B" tip II reseptörü

THF : Tetrahidrofolat

TNM : Tümör Nod Metastaz

TS : Timidilat sentetaz

XPD : Xeroderma pigmentosum complementary group D

XRCC : X-ray repair cross complementary

5-FU : 5 florourasil

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil **Sayfa No**

2.1 Moleküler genetik ve adenomdan karsinomaya geçiş..... 33

2.2. Folat metabolizması..... 47

4.1 MTHFR 677 agaroz jel..... 67

4.2 MTHFR 1298 agaroz jel..... 67

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo **Sayfa No**

2.1. Mide kanseri TNM sınıflaması 12

2.2. Kolon kanseri evrelendirmesinde kullanılan sınıflama sistemleri ve hastalık sonuçları 36

2.3. Kolorektal kanserde tarama önerileri 40

4.1. Grupların yaş, cinsiyet, alkol alımı ve sigara içimi parametrelerinin analizi 64

4.2. Gruplarda MTHFR C677T polimorfizm sayı ve oranları 67

4.3. Gruplarda MTHFR A1298c polimorfizm sayı ve oranları 68

4.4. Gruplarda TSER polimorfizm sayı ve oranları 69

4.5. Gruplarda MTHFD T401C polimorfizm sayı ve oranları 72

4.6. Gruplarda MTHFD G1958A polimorfizm sayı ve oranları 73

4.7. Grupların gen polimorfizmi ve sigara kullanımı açısından Analizi . 73

4.8.1. Genetik polimorfizmlerinin ikili analiz sonuçları 82

4.8.2. Genetik polimorfizmlerinin ikili analiz sonuçları 83

4.8.3. Genetik polimorfizmlerinin ikili analiz sonuçları 83

4.9. İki veya daha az polimorfizm taşıyan olguların Karşılaştırılması ... 85

4.10. Üç veya daha fazla polimorfizm taşıyan olguların Karşılaştırılması 85

1. GİRİŞ

Mide kanseri; malign tümörler içerisinde dördüncü sırada gelmektedir ve ülkemizde gastrointestinal kanserler içinde en sık görülen kanserdir. Mide tümörlerinin çoğu kötü huyludur ve olguların yaklaşık %90-95'ini adenokarsinomlar oluşturur. Gastrik adenokarsinom gelişimindeki risk faktörleri öncül durumların yanı sıra çevresel ve genetik faktörler olarak ayrılabilir. Pankreas kanseri dünya genelinde en yaygın 13. Kanserdir. Pankreas kanseri erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada gelmektedir Pankreas adenokarsinomalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %5'in altındadır ve hastaların çoğu ilk iki yıl içinde kaybedilir. pankreas kanseri gelişiminde çevresel faktörler yanında genetik faktörlerinde etkisi vardır. Kolorektal kanserler; tüm kanserler içinde erkekler arasında dördüncü, kadınlar arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserler tüm kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %55 dir. Patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin etkisi vardır.

Folik asit, suda eriyen bir B vitamini olup eksikliğinin karsinogenezde rolü olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, folat metabolizma yolağında rol oynayan genlerde meydana gelen polimorfizmler de kansere yatkınlığı arttırmaktadır. Bu yolakta birçok genetik polimorfizm tesbit edilmiştir. 5,10 metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) folat metabolizmasında anahtar rol oynayan enzimlerden biridir. MTHFR geninde C677T ve A1298C polimorfizmleri en çok bilinen iki polimorfizmdir. MTHFR gen polimorfizminden kaynaklanan düşük enzim aktivitesinin, DNA stabilitesi ve metilasyonunu etkileyerek kansere yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Özellikle MTHFR C677T polimorfizminin; kolon, mide, özofagus, pankreas ve akut lösemiler gibi birçok malign hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir. Çalışma

sayısı daha az olmakla birlikte MTHFR A1298C polimorfizmi ile mide, kolorektal ve pankreas kanserleri arasında ilişki bulunmuştur.

Timidilat sentetaz (TS); folik asit metabolizmasındaki bir diğer anahtar enzimdir. TS, DNA sentez ve tamiri için gerekli olan deoksiüridinmonofosfatın (dUMP), deoksitimidinmonofosfata (dTMP) dönüşümünü katalizler. TS gen polimorfizmleri TS ekspresyon ve TS mRNA stabilitesini değiştirir. Birçok çalışmada TS gen polimorfizmlerinin kolorektal kanser riskini etkilediği rapor edilmiştir. Metilentetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD); folik asit ve homosistein metabolizmasında önemli rol oynar. MTHFD tek nükleotid polimorfizmleri çalışmalar kısıtlı sayıda olmakla beraber meme ve kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur.

Mevcut literatürde daha çok gastrointestinal sistem kanserleri tek tek ele alınarak bir veya iki gen polimorfizmi karşılaştırılmış olup MTHFR, TS ve MTHFD gen polimorfizmleri birlikte değerlendirilmemiştir.

Çalışmanın amacı gastrointestinal sistemin en sık görülen kanserleri olan mide, kolorektal ve pankreas kanserlerinin folat metabolizmasını ilgilendiren genlerdeki polimorfizmler açısından değerlendirilmesidir. Her bir polimorfizm için ayrı ayrı gösterilmiş olan mide, kolorektal ve pankreas kanseri yüksek riskinin her üç genin polimorfizmleri birlikte değerlendirilerek karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza özgün olarak her üç kanserin birlikte incelenmesi ile sonuçların gastrointestinal sistemin farklı tümörleri için karşılaştırılması sağlanmış ve gastrointestinal sistemin bir bütün olarak folat metabolizması açısından değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Mide Kanseri

2.1.1 Epidomiyoloji

Mide kanserinin dünya üzerindeki dağılımı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Japonya ve Çin'de cinsiyetten bağımsız olarak en sık görülen kanser türüdür. Mevcut en son tahminlere göre mide kanseri dünya genelinde en yaygın dördüncü kanser türüdür ve yılda 934,000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır (1,2). ABD'de sıklığı 10/100,000 seviyesinin altındadır (2). Mide adenokarsinomu 1980'lerin ortalarına kadar dünyada en fazla görülen kanser türüydü. Mide kanseri 1930'lu yıllarda ABD'de en fazla görülen kanser türüyken yıllık insidansı sürekli bir düşme eğilimi göstermiştir. Günümüzdeki yıllık insidansı yılda 20.000 yeni olgudan azdır. Yaşa göre düzeltilmiş mortalite oranları 1973-1985 arasında %25 azalmıştır (2,3). Ülkemizde gastrointestinal kanserler içinde en sık görülen kanserdir (4). Görülme sıklığı doğuya gittikçe artmakta ve kansere bağlı ölümlerin erkeklerde 2. kadınlarda 3. en sık nedenini oluşturmaktadır. Mide kanserleri tipik olarak 50-70 yaş arasında görülür ve 30 yaşından önce çok nadirdir. Erkeklerde görülme olasılığı iki kat yüksektir (5,6). 5 yıllık sağ kalım oranı %20'nin altındadır (7). Gastrik kanserin gelişiminde çevresel faktörlerin rolü vardır. Japonya gibi yüksek riskli bölgelerden Brezilya gibi düşük riskli bölgelere göç edenlerde kanser riskinin azalması bu görüşü desteklemektedir (8,9,10). Bir çok çalışma gelişmekte olan ülkelerde mide distalindeki adenokarsinomların sıklığı azalırken, proksimal gastrik ve gastroözofajial adenokarsinomların sıklığının sürekli olarak arttığını göstermektedir (11,12). Buna karşın Türkiye'de Bor ve arkadaşlarının yaptığı 4065 vakayı içeren bir çalışmada proksimal adenokarsinomların sıklığında artış hızı saptanmamıştır. Elde edilen sonuçta coğrafi faktörlerin etken olabileceği üzerinde durulmuştur (13).

2.1.2 Etyoloji ve Patogenez

Mide tümörlerinin çoğu kötü huyludur ve olguların yaklaşık %90-95'ini adenokarsinomalar oluşturur. Daha nadiren özellikle Hodgkin dışı lenfomalar, leiyomyosarkom, leiyomyom, karsinoid tümör ve lipoma gibi benign tümörler de görülebilir (14).

Gastrik adenokarsinom gelişimindeki risk faktörleri öncül durumların yanı sıra çevresel ve genetik faktörler olarak ayrılabilir. Helicobacter pylori enfeksiyonu gastrik kanserli hastalarda çok daha fazla görülmektedir. Yüksek riskli toplumlarda yapılan epidomiyoloji çalışmalarda N-nitroso bileşikleri gibi genotoksik ajanların gastrik tümör gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. N-nitroso bileşikleri diyette bolca bulunan nitratların midede nitrozasyona uğraması sonucu ortaya çıkar. Mide kanserinden ölüm oranlarının yüksek olduğu bölgelerde toprak ve içme suyunda fazla miktarda nitrat bulunduğu gösterilmiştir (9,13,15). Özellikle endemik alanlarda mide kanseri ile ilişkili olarak, beraberinde intestinal metaplazi olsun olmasın, atrofik gastrit saptanmıştır ve pernisyöz anemide mide kanseri riski birkaç kat artmaktadır. Atrofik gastrit ve mide kanserinde pek çok çevresel risk faktörü ortaktır. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, mide kanserine giden yolda ara basamakları oluşturuyor gibi görünmektedir. H. Pylori enfeksiyonuna bağlı aklorhidri, pernisyöz anemi ve diğer faktörler nitratları nitritlere çeviren bakterilerin çoğalmasına zemin hazırlamaktadır. N-metil-n-nitrozoguanidin (MNNG) isimli nitrozamin sıçanlarda mide adenokarsinomu oluşumunu tetiklemektedir (16,17). Aynı zamanda atrofik gastritis bulunan hastaların çoğunda mide karsinomu gelişmemektedir. Dolayısıyla ne atrofik gastritis ne de aklorhidri tek başına sorumlu değildir (18,19). Benign gastrik ülserler kanser eğilimi oluşturmaz gibi görünmektedir. Ancak benign nedenlerle subtotal gastrektomi yapılan hastalarda 15-20 yıl sonra mide kanseri gelişme riski 1,5-3 kat yüksektir (20).

Gastrik adenokarsinomalar intestinal ve diffüz olmak üzere iki tipe ayrılır. İntestinal tip ülserasyonlarla mide distaline yerleşir, genellikle

öncesinde premalign oluşumlar vardır. ABD de sıklığı azalmaktadır. İntestinal tip kanser, çevresel ve diyetsel faktörlerle belirgin şekilde ilişkilidir. Mide kanseri yönünden yüksek riskli bölgelerde görülen başlıca mide kanseri türü olup, progresif multifokal atrofik gastrit ve intestinal metaplazi süreçlerinden geçerek ortaya çıkmaktadır. Yaşlı bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük popülasyonda daha sıklıkla görülür. Erkek/kadın oranı 2/1 olup, görülme sıklığı 5. Dekadda doruğa ulaşmaktadır. Diffüz tip ise özellikle kardiya bölgesinde mide duvarında kalınlaşmaya yol açar, intestinal tipin aksine midenin proksimalinde yerleşme eğilimi göstermektedir ve daha genç insanlarda görülür (19,20). Duvarın tamamının tümör tarafından tutulması sonucu mide hareketleri ortadan kalkar ve lümen daralır (linitis plastika). Mideyi bu tipte diffüz olarak tutan diğer hastalıklar lenfoma, tüberküloz, sifiliz ve amiloidozistir (14). Diffüz tipin prognozu genellikle daha kötüdür. Dünyanın her yerinde aynı sıklıkta bulunup, çevresel faktörlerden belirgin bir etkilenme gözlenmeyen bu kanser sıklıkla aile içi bir dağılım göstermektedir (21). İntestinal tipe göre daha genç yaşta ortaya çıkan yaygın tip kanserde yaş ortalaması 48 olarak tanımlanmıştır. Kadınlarla, erkekler arasında bu tip kansere yakalanma oranı birbirine yakın olup kadınlarda hafifçe daha sıklıkla görülmektedir (11). Non-metaplazik mide mukozasında gelişen displazinin diffüz tip kanser için öncü lezyon olabileceği ileri sürülmüş olmakla birlikte,bu tip kanserde tanımlanmış bir öncü lezyonun bulunmadığı düşünülmektedir (20). Yüksek riskli popülasyonlarda intestinal tipin insidansi diffüz tipten daha fazla olmakla birlikte, düşük riskli bölgelerde her iki tip kanserin insidansları birbirine yakındır (22).

Distal mide kanserlerinin tersine, kardiya ve gastroözofageal bileşke kanserleri, sosyoekonomik düzeyi yüksek popülasyonda daha yaygın görülmektedir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde distal tip mide kanserlerinin insidansında gözlenen belirgin azalmanın tersine, proksimal mide ve gastroözofageal bileşke kanserlerinin insidansında artış saptanmaktadır (20,23).

Mide kanserlerinin temel histopatolojik özellikleri farklılaşma derecesi, mide duvarı tutulumu, lenf nodlarına yayılım ve tümör dokusunda taşlı yüzük hücrelerinin bulunup bulunmamasıdır (14). Benign bir polipden kolaylıkla ayırt edilemeyen polipoid bir kitle bulunabilir. Japon'larda sık görülen ve daha iyi bir prognoza sahip olan erken mide kanserinde lenf nodu tutulumu ile birlikte olan ya da olmayan yüzeysel lezyonlar vardır (15).

2.1.2.1 Cinsiyet

Mide kanseri hemen hemen tüm ülkelerde erkeklerde kadınlara oranla 1.2-2.5 kat daha fazla görülmektedir. İntestinal tipte bu oran 2/1 iken, diffüz tipte ise erkek kadın oranı eşittir. Bu erkek baskınlığı mide kanser insidansının yüksek veya düşük olduğu tüm ülkeler için geçerlidir (2,5,8).

2.1.2.2 Beslenme, Sigara ve Alkol Kullanımı

Beslenme ile mide kanseri arasında doğrudan ve önemli bir ilişki vardır. Mide kanserlerinin aşırı tuzlu beslenme ile ilişkili olduğu ve taze sebze, meyve ile beslenmenin de koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (24,25). Gıdalarla alınan nitrat ve nitritlerin midede intestinal metaplaziye yol açarak mide kanseri oluşturdukları deneysel olarak gösterilmiştir. Gıdalarla bu zararlı maddelerin alınımının önlenmesi, özellikle yüksek riskli bölgelerde önleyici bir tedbir olabilir (25). Bol sebze ve meyve ile beslenenlerde kanserin gelişme oranı düşmekte buna karşın taze sebze ve meyveden fakir beslenenlerde ise mide kanser oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (16,26,27).

Sigara içimi ile ilgili veriler çelişkilidir. Bir kısım araştırmacılar sigaranın mide kanserini arttırdığını ve bunun doza bağlı olduğunu, bir kısım araştırmacılar ise dozla ilgisi olmadığını belirtirken yine bazı araştırmacılar da sigara ile mide kanseri arasında ilişki olmadığını belirtmektedirler (28).

2.1.2.3 Helicobacter pylori gastriti

Kronik helicobacter pylori enfeksiyonu önce atrofik gastrit, sonrada aklorhidriye yol açmakta, bu ortamda da diyetteki nitratları nitritlere çeviren bakteriler çoğalmaktadır. Açığa çıkan nitritler genetik faktörlerle birlikte hücresel proliferasyon, genetik mutasyon ve sonuçta kansere yol açmaktadır (29). Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında, Helicobacter pylorinin özellikle intestinal tip mide kanseri gelişiminde karsinojen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (30). Helicobakter pylori pozitif bireylerde mide kanseri riski 3-6 kat artmıştır (13,20).

Histolojik olarak intestinal tip mide karsinomunun prevalansının üçüncü Dünya ülkelerinde helicobakter pylori ile birlikte artış gösterdiği epidemiyolojik çalışmalarda bildirilmektedir (14). Bununla birlikte Helicobakter pylori ile mide karsinomunun histolojik alt tipi arasında bağlantı olmadığı da bildirilmiştir (31). Birçok çalışmada Helicobakter pylori antikorlarının mide kanseri vakalarında kontrol grubuna oranla, anlamlı olarak yüksek bulunması önemli bir bulgudur (20).

2.1.2.4 Multifokal atrofik gastrit

Epidemiyolojik olarak önemli bir faktör de multifokal atrofik gastrittir. Multifokal atrofik gastrit genellikle H. pylori, aşırı tuz alımı, nitrat alımı, sigara, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme ile birliktedir (14, 16). Yüksek riskli grupta H. pylori insidansı %75'e vardığı halde kanser görülme riski %5'den azdır. Bu sonuç kanser gelişiminde H. pylorinin tek başına rol oynamadığını göstermektedir (32). Multifokal gastrit zemininde gelişen kanser tipi intestinal tiptir ve gelişmekte olan ülkeler de sayılan risk faktörlerinin azalmasına paralel olarak insidansi hızla düşmektedir. Yapılan bazı histopatolojik çalışmalara göre kronik aktif gastrit ile başlayarak, kronik atrofık gastrit, intestinal metaplazi ve displazi ile karsinomaya uzanan süreç 16-24 yıl gibi uzun bir sürede gerçekleşmektedir (20).

2.1.2.5 Genetik

Genetik faktörlerin mide kanseri gelişiminde rol oynadığı kesindir. Örneğin kan gurubu A olanlarda endemik olmayan bölgelerde bile mide kanseri daha çok görülür. Birinci derece akrabalarında mide kanseri olanlar üç kat daha fazla risk altındadır. Ailesel mide kanseri olgularında e-cadherin geninde mutasyonlar olduğu gösterilmiştir (33,34). Ayrıca kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) tip II olguları aralarında mide kanserinin de olduğu kolon dışı kanserlerle ilişkilidir (35).

Mide kanserlerinde onkojen aktivasyonu, tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu ve DNA mikrosatellit instabilitesi gibi pek çok genetik mekanizma rol oynamaktadır (36). Örneğin adenomatöz polipozis koli geninin heterozigositesinin azaldığı gösterilmiştir (35). P53 tümör baskılayıcı gen, hücre döngüsünün G1/S faz geçişini düzenler, ayrıca DNA onarımı ve apopitozda da rol alır. Bu gen yalnızca mide kanserinde değil, prekanseröz lezyonlarda da mutasyona uğrar dolayısıyla karsinogenezde erken evrede ortaya çıkan bir olay olduğu düşünülmektedir (21). Daha önce HNPCC olgularında saptanan mikrosatellit DNA değişiklikleri veya dinükleotid tekrarlarındaki instabilite mide kanserlerinde sık görülmektedir. Onkojen ve tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar DNA mikrosatellet instabilitesinin bir sonucu olabilir (36).

2.1.3 Klinik Belirtiler

Mide kanserleri erken evrelerde ya belirti vermezler, ya da çok belirsiz semptomlarla seyrederler. Bu durum erken tanıyı zorlaştırmaktadır. Daha ileri aşamada şişkinlik, yutma güçlüğü, epigastrik ağrı veya erken doyma hissi ortaya çıkar. Çabuk doyma ve kusma mide çıkışı obstriksiyonunu akla getirse de, motilite bozukluğu nedeniyle tıkanıklık olmadan da kusma görülebilir. Epigastrik ağrı peptik ülserdekine benzer, ancak mide kanserli olguların ¼'ünde yemek yemekle veya antiasit almakla geçmez. Ağrının sırta

yayılması tümörün pankreasa penetre olduğu anlamına gelebilir. Mide kanserinde yutma güçlüğü varsa tümörün yerleşiminin proksimalde, gastroözafajiyal bileşke veya fundusda olabileceğini düşündürür (14,20).

Mide kanserinin belirtileri arasında kanama ön plandadır. Kanamaya bağlı olarak halsizlik, çabuk yorulma gibi belirtilerle kendini gösteren anemi gelişebilir. Daha önemli kardiyovasküler ve serebral sonuçlar da görülebilir. Mide kanserleri nadiren perfore olur. Karaciğere metastaz yapan mide kanseri sağ üst kadran ağrısı, sarılık ve ateşle kendini gösterebilir. Akciğer metastazı öksürük, hıçkırık ve hemoptiziye yol açabilir. Peritoneal karsinomatozis diüretiklere dirençli asit oluşumuna neden olabilir. Mide kanserleri kemiklere de metastaz yapabilir (14,20).

Mide kanserlerinin erken dönemlerinde fizik muayenede bir bulgu saptanmayabilir, ileri aşamalarda hastalar kaşektik hale gelir ve epigastriumda kitle palpe edilebilir. Karaciğer metastazı varsa hepatomegali, sarılık ve ascit görülebilir. Portal veya splenik ven tutulumu splenomegaliye yol açabilir. Supraklavikuler lenfatik tutulum Virchow, periumblikal lenfatik tutulum ise Sister Mary Joseph nodu olarak adlandırılır. Gaytada gizli kan pozitif bulunabilir.

Mide kanseri öncesi veya sırasında paraneoplastik sendromlar görülebilir. Örnek olarak Trousseau sendromu (muhtemelen hiperkoagübiliteye işaret eden, tekrarlayan, gezici, yüzeysel tromboflebit), akantozis nigrikans(fleksör alanlardaki kabarık hiperpigmente cilt lezyonları), duyusal ve motor sinirlern tutulumuna bağlı noromyopatiler ile mental durum değişiklikleri ve ataksiye yol açabilen merkezi sinir sistemi tutulumu sayılabilir (14,36).

Laboratuar tetkiklerinde demir eksikliği anemisi saptanabilir. Öncül pernisyöz anemi megaloblastik anemiye dönüşebilir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi geliştiği bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi genellikle metastatik hastalığa işaret eder. Hipoalbünemi beslenme bozukluğunun göstergesidir, bunun yanında protein kaybettiren

enteropati nadirdir. Ancak bir başka öncül durum olan menetrier hastalığında görülebilir. CEA veya CA72-4 gibi serolojik testlerin sonuçları anormal olabilir. Bu testler tanı amacıyla değil operasyon sonrası takip amacıyla kullanılmalıdır (20,36).

2.1.4 Tanı

Endoskopik biyopsi ve patolojik inceleme %95-99 kesinlikle her iki tip mide kanseri tanısını koydurur. Kanserler küçük ülserasyonlar, polip veya kitle şeklinde görülebilir. Bazı hastalarda baryumlu radyografide ülserasyonlar görülebilir. Benign ülserler düzgün tabanlıyken, malign olanların çevresinde kabarıklık, düzensiz katlantılar ve tabanında düzensizlik vardır. Radyolojik görüntü benign bir ülser lehine değerlendirilse bile mutlaka endoskopi yapılıp lezyondan biyopsi alınmalıdır (25,37).

Endoskopik ultrasonografi mide kanserlerinin evrelendirilmesi, hatta tanısında çok büyük kolaylıklar sağlamıştır. Tümörün boyutları, duvar tutulumu ve lenf nodu yayılımı BT bilgileriyle birleştirilerek EUS yardımıyla değerlendirilebilir. EUS yardımıyla lenf bezlerinden aspirasyon metaryali alınabilir (38). Lenfadenopati ve mide dışı organlara yayılımı araştırmak üzere karın ve göğüs tomografileri çekilmelidir. Bazı merkezlerde evrelendirme çalışmalarında kemik sintigrafileri de çekilmektedir (36).

2.1.5 Tedavi

Mide kanserlerinde iyileşme sağlayan tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon ve erken mide kanserlerinde lezyon mukoza ile sınırlıysa, endoskopik rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon ancak hastaların sadece %25-30'unda mümkün olabilmektedir. Tümör midenin distalindeyse subtotal gastrektomi ile birlikte porta hepatis ve pankreas başındaki lenf nodları çıkarılmalıdır. Ancak tümör midenin proksimalindeyse lenf diseksiyonu da sağlayacak şekilde total

gastrektomi ile birlikte genellikle distal pankreatektomi ve splenektomi de yapılmalıdır. Bu operasyonun mortalite ve morbidite oranları çok yüksektir. Yoğun kanama veya obstrüksiyon bulunan hastalarda sınırlı mide rezeksiyonu yapılmalıdır. Geri kalan mide dokusunda nüks gelişirse, palyatif amaçlı olarak sınırlı rezeksiyon tekrarlanabilir. Her iki tür mide kanserinde de nüksler genellikle orijinal tümörün bulunduğu bölgenin yakınında gelişir (39,40).

Mide kanserleri kemoterapiye cevap veren nadir gastrointestinal kanserlerdendir. Tek ajan olarak 5-florourasil, doksorubisin, mitomisin C veya cisplatin uygulanarak %20-30 oranında kısmi yanıt oranları elde edilebilir. Belli kemoterapötiklerin birlikte kullanımı ile (doksorubisin ve mitomisin C, doksorubisin ve cisplatin, doksorubisin ve yüksek doz metotreksat) kısmi yanıt oranları %35-50 seviyelerine çıkar (40,41). Tek başına RT nin bir etkisi yoktur, yalnızca kanama, tıkanıklık ve ağrı durumlarında palyatif amaçlı kullanılabilir. Mide veya gastroözofajiyel bileşkede adenokarsinoma bulunan hastalarda operasyondan sonra KT (5-FU ve leucovorin) ve RT uygulanmasının ortalama yaşam süresini 27 aydan 36 aya çıkardığı gösterilmiştir. Halen hayvan modellerinde gen tedavisi ve bağışıklık sistemine yönelik terapötik rejimlerle ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (42,43).

Mide kanserli hastalarda beslenme konusuna özel önem verilmelidir. Hasta ya total parenteral nutrisyonla ya da jejunal yolla beslenmelidir. Kusma ve ishale bağlı olarak gelişen metabolik anormallikler düzeltilmelidir. Aspirasyon ve spontan bakteriyel peritonitis sonucu gelişen infeksiyonlar tedavi edilmelidir. Lümenin açık kalmasını sağlamak için palyatif amaçlı olarak endoskopik lazer tedavisi veya protez yerleştirilmesi düşünülebilir (14,20).

2.1.6 Prognoz

Küratif amaçlı rezeksiyon yapılan hastaların yaklaşık üçte biri 5 yıl sonra hala hayattadır. Ancak bütünüyle bakıldığında mide kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları %10'un altındadır (44). Prognostik faktörler arasında en önemlisi vertikal invazyon derinliğidir (23,38). Diğer faktörler arasında tümörün yerleşim yeri, lenfatik tutulum ve tümör hücrelerindeki DNA anöploidi derecesi sayılabilir. Lenfatik tutulum göstermeyen distal kanserlerin prognozu, lenfatik tutulum olsun olmasın proksimal kanserlerden iyidir. Linitis plastica veya infiltratif lezyonların prognozu polip ya da egzofitik kitlelerden daha kötüdür (14,36). Yalnızca mukoza ve submukoza ile sınırlı erken mide kanseri bulunan Japon hastaların çoğunda cerrahi rezeksiyon ile %90 düzeyinde 5 yıllık sağ kalım oranı elde edilebilir (40). Mide kanseri mukoza ile sınırlıysa, endoskopik rezeksiyon da bir seçenek olabilir (36). Evrelendirme için TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflaması kullanılır (Tablo 2,1).

Tablo 2.1. Mide kanseri TNM sınıflaması. Crew KD. (14)'den alınmıştır

Primer Tümör
T1: Tümör mukoza ya da submukoza ile sınırlı
T2: Tümör muskularis propriaya uzanıyor
T3: Tümör serozaya uzanmış ama komşu organlara yayılmamış
T4: Tümör serozaya ulaşmış ve komşu organlara yayılmış
Nodlar
N0: Lenf nodu metastazı yok
N1: Büyük ya da küçük kurvatur boyunca tümörün 3cm yakınında bölgesel lenf noduna metastaz
N2: Primer tümörden, 3 cm daha uzakta bölgesel lenf noduna metastaz
N3: Operasyon sırasında çıkartılamayan diğer intraabdominal lenf nodlarına metastaz
Metastaz
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz

2.2 Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri terimi genellikle duktal adenokarsinomlar için kullanılır, çünkü pankreas tümörlerinin %90'ından fazlası duktal epitelyum kaynaklıdır. Diğer pankreas tümörleri arasında endokrin tümörler, lenfomalar, nadir kistik neoplazmlar, dev hücreli karsinomlar, yassı hücreli karsinomlar, karsinosarkomlar, malign fibröz histiyositomlar, solid psödopapiller neoplazmlar ve pankreatikoblastomlar sayılabilir (44).

2.2.1 Epidemiyoloji

Pankreas kanseri her yıl teşhis edilen 232,000 yeni vaka ile dünya genelinde en yaygın 13. Kanserdir. Genel olarak yüksek insidans oranları gelişmiş ülkelerde ortaya çıkmaktadır. ABD'de bir yılda yaklaşık 30,000 pankreas kanseri tanısı konmaktadır (1,2,44). Yaklaşık aynı sayıda hasta kansere bağlı nedenlerle kaybedilmektedir. Pankreas kanseri erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada gelmektedir. Dünya üzerinde tüm malignensilerin yaklaşık %2'sini oluşturur. Türkiye'de de benzer istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir (5). Gelişmiş ülkelerde sıklığı daha yüksektir, ancak sıklık değişkenliği iki kattan azdır ve Siyah Amerikalılarda, Maori, Yeni Zellanda ve Polinezyalılarda daha sıktır (1,2). Pankreas adenokarsinomalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %5'in altındadır ve hastaların çoğu ilk iki yıl içinde kaybedilir (44,45). Pankreas kanserine yakalanma riski yaşla birlikde artar. Ortalama başlangıç yaşı yedinci ve sekizinci dekadlardır. Erkeklerde sıklığı biraz daha yüksektir (45).

En önemli çevresel risk faktörü olan sigara pankreas kanseri riskini 1,5-5,5 kat arttırır (46). Diğer risk faktörleri vucut kitle indeksinde artış, kronik pankreatit, hayvansal yağların fazla tüketilmesi, uzun süre petrol ürünleri ve ağaç hamuruna maruz kalınmasıdır (47,48,49). Epidemiyolojik çalışmalarda en çok saptanan risk faktörü yaş ve sıgara içiciliğidir (46,50). Meyve, sebze, vitamin C ve fibrilden zengin diyetin pankreas kanserinden koruyucu rolü

olduğu gösterilmiştir (51). Finlandiyalı erkek sigara içicilerinde yapılan bir kohort çalışmada pankreas kanseri, diyet folat alımı ve serum folat seviyesi arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır (52). Hemşireler Sağlık Çalışması ve Profesyonel Sağlık İzlem Çalışma'sının yeni bildirisinde enerji ayarlı diyet folat alımı ve pankreas kanser riski arasında güçlü bir ilişki gösterilememiştir (53).

Pankreas kanserli hastaların %10 kadarının birinci ya da ikinci derece akrabalarının en az birinde bu hastalık mevcuttur. Bilinen kalıtsal sendromlar arasında herediter pankreatit, BRCA2 gen mutasyonları, ailesel çoklu mol-melanoma sendromu, p16 germ mutasyonu, herediter nonpolipozis kolorektal kanser, Peutz-Jeghers sendromu ve ataksi-telenjiyektazi vardır (54,55,56).

İntraduktal papiller müsinöz neoplazmlar erkeklerde daha sık görülür ve genellikle pankreasın başına yerleşir. Diğer kistik neoplazmlar daha çok genç ve orta yaşlı kadınlarda görülür ve genellikle pankreasın gövdesine ya da kuyruğuna yerleşir (57).

2.2.2 Patobiyoloji

Duktal adenokarsinom ve varyantları sert pankreas dokusu içeren kompakt bir kitleyi çevreleyen yoğun ve fibrotik bir reaksiyonla karakterizedir. Bu oluşum çevredeki mezenter damarlar, perinöronal dokular, lenf kanalları ve lenf düğümlerini invaze edebilir. Pankreatik karsinomların yaklaşık %75'i pankreas başından köken aldığında klinik tablo genellikle safra veya pankreas kanalının basısı şeklinde ortaya çıkar. Duodenum, mide veya kalın bağırsak tutulabilir ya da baskı altında kalabilir (57,58). En sık görülen üç kistik neoplazm türü kistadenom, müsinöz kistik neoplazmlar ve intraduktal papiller müsinöz neoplazmlardır. Seröz kistadenomlar hemen hemen tamamen benigndir. Ancak diğerlerinin malignensi potansiyeli yüksektir. Duktal adenokarsinom dışındaki adacık hücre tümörü veya lenfoma gibi diğer

pankreatik kanserler daha yumuşaktır ve daha az fibröz doku içerirler, dolayısıyla çevre dokulara bası yapması pek sık değildir (45, 57).

Pankreatik karsinomlarda mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı genler p16(%95) ve p53(%50-75) olarak belirlenmiştir. En sık aktive edilen onkojen olan K-ras pankreatik kanserlerin %90'nında bulunur. Panreatik kanserlerin tipik histolojiye sahip öncü kanal lezyonlarından köken aldığı düşünülmektedir (55).

2.2.3 Klinik Belirtiler

Erken belirtiler nonspesifik karın rahatsızlığı, bulatı, kusma, uyku bozukluğu, iştahsızlık ve halsizliktir. Eskiden pankreas başı kitlelerinin ağrısız sarılık tablosu ile ortaya çıktığı düşünülürdü, ancak önde gelen belirtiler karın ağrısı, tıkanma sarılığı ve kilo kaybıdır. Bu belirtiler pankreas ve safra kanallarının değerlendirilmesi gereğini gösterirse de, hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıktıklarından, ancak ilerlemiş hastalık tanısını koydurabilir (45). Ana safra kanalının pankreas kanseri tarafından dışarıdan basıya uğraması sonucunda büyüyen safra kesesinin fizik muayenede saptanması Courvoisier bulgusu olarak bilinir. Hastalarda yüzeysel veya derin ven trombozu bulunabilir (Trousseau Sendromu) (57).

Pankreatik karsinomlu hastaların %80'ninde tanı konduğu anda diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur. Diyabetin karakteristik özelliği insülin direncidir. Nedeni bilinmemektedir, ancak tedaviden sonra gerilediğine göre tümöre bağlı olduğu düşünülmektedir. En sık rastlanan laboratuar anormallikleri anemi ile alkalen fosfataz, bilüribin ve transaminaz seviyelerinin yükselmesidir. Hastaların %80'ninde biliyer obstrüksiyona bağlı sarılık vardır (45,58).

Pankreasdan köken alan diğer histolojik tipteki tümörlerde de nonspesifik belirtiler mevcuttur. İşlevsel adacık hücre tümörü bulunan

hastalarda fazla üretilen peptidle ilgili belirtiler bulunabilir. Kistik kitleler çok büyüyene kadar belirti göstermezler, büyüdükden sonra kitle palpe edilebilir, ayrıca karın ağrısı, bulantı, kusma ve kilo kaybı gibi belirtiler görülür. Ana safra kanalı obstrüksiyonu duktal adenokarsinomalara göre nadir görülür. İntraduktal papiller müsinöz tümörlerde pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olarak akut pankreatitis veya pankreas yetmezliği bulguları görülebilir (45,57,58).

2.2.4 Tanı

Pankreatik duktal kanserin ayırıcı tanısında pankreasda solid kitle oluşturan durumlar, özellikle akut, daha sık olarak da kronik pankreatitler düşünülmelidir. Ampuller karsinomalar ve distal kolanjiokarsinomalar kendini biliyer obstrüksiyon ve sarılıkla gösterir. Kistik pankreatik neoplazmları noninvaziv görüntüleme yöntemleriyle neoplastik olmayan pankreas psodokistlerinden ayırmak kolay olmayabilir (59). İzole kistik lezyonları bulunan, alkolizm, karın travması gibi pankreatitis için risk taşımayan, geçmişte akut ya da kronik pankreatitis ya da biliyer sistem öyküsü olmayan hastalarda her zaman için kistik neoplazm akla getirilmelidir (51,60).

Pankreatik tümörlerden şüphe edilen tüm hastalarda tercih edilen görüntüleme yöntemi ince kesitli bilgisayarlı tomografidir. Tomografi damar tutulumu ve metastazlar hakkında bilgi verir. Rezeke edilebilirlik değerlendirmesi yaklaşık %90 kesinlikle yapılabilir (59). Endoskopik ultrasonografide benzer düzeyde yarar sağlar. Rezeke edilebilir tümörü olduğu düşünülen hastalar doğrudan operasyona verilebilir (61). CT ve endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne biyopsisi yapılabilirse de, çoğu hastada gerek yoktur. Pankreatik duktal adenokarsinomlarda karakteristik olarak desmoplastik tümör reaksiyon görüldüğünden, biyopsi yalancı negatif sonuç verebilir (59). Tıkanma sarılığı ve kolanjitis ile başvuran hastalara endoskopik retrograd kolonjiopankreatografi veya transhepatik kolonjiografi ile geçici bir plastik stent yerleştirilebilir. Opere edilebilir olgularda öncelikle

MRCP tercih edilmelidir (57,62). Periton veya karaciğer yüzeyindeki gizli metastazlar laparoskopi ile saptanabilir. Tomografi sonucu yaygınlık derecesi veya metastaz varlığı nedeni ile rezeke edilemez şeklinde değerlendirilen tümörlerden ince iğne biyopsisi ile örnek alınmalıdır (62).

Tümör belirteçlerinin klinik rolü sınırlıdır. En yaygın olarak kullanılan belirteç Ca 19-9'dur (63). Pankreas adenokarsinomaları için duyarlılığı ve özgünlüğü kullanılan sınır değer düzeyine bağlıdır. En yaygın kullanılan sınır değer seviyesi olan 37u/ml de duyarlılığı %81-85, özgünlüğü %81-90 arasındadır (56). Ancak bu test histolojik tanının yerine geçemez, ayrıca tümörün rezeke edilebilirliği hakkında bilgi vermez. Tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı olabilir (59).

Kistik oluşumlardan endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılması, kist içeriğinin anlaşılması açısından tek başına tomografinin sağladığı bilgiden fazlasını sağlar. Bu yöntemle kist sıvısında tümör belirteçleri, amilaz içeriği, viskosite ve sitoloji için örnekleme yapılması mümkündür. Lezyonun basit bir kist mi, psödokist mi, yoksa kistik bir neoplazm mı olduğunun ayırtedilmesi önemlidir (45).

2.2.5 Tedavi ve Prognoz

Metastaz yoksa tüm pankreatik adenokarsinomlarda seçilecek tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Operasyon pankreotektomi konusunda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır, çünkü cerrahın deneyimi ameliyat sonuçlarını doğrudan etkiler. Pankreas duktal kanserlerde, standart uygulama haline gelmemiş olmamakla birlikte, operasyon öncesi kemoterapi ve radyoterapi verilebilir. Çölyak ve süperior mezenterik arterler invaze değilse, mezenterik ve portal venler açıksa tümörün rezeke edilebileceği düşünülür. Rezeksiyondan sonra iki yıl boyunca 5-FU ile adjuvan kemoterapi uygulanması sık başvurulan bir yöntemdir (61,64). Bir diğer seçenek olarak gemcitabinee kullanılabilir (65). Radyoterapi ek yarar sağlamaz (59). Genel

olarak, başarılı bir operasyondan sonra iki yıl adjuvan kemoterapi uygulanması ile %20 düzeyinde iki yıllık sağ kalım oranı sağlanır (64).

Cerrahi yöntemler palyatif amaçlı olarak da kullanılabilirler. Rezeksiyon yapılamayacağı düşünülen hastalar biliyer veya gastrik pasaj ameliyatlarından yarar görebilir. Operasyon sırasında kimyasal splanknikektomi yapılarak ağrı kontrolü sağlanabilir (61). Rezeksiyon olanağı bulunmayan lokal hastalığı olanlara kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ve takiben tekrar kemoterapi uygulanır. En yaygın kullanılan kemoterapötik 5-FU'dur ancak gemcitabine de kullanılabilir. Bu hastalardaki ortalama sağ kalım süresi 10-12 aydır (45,64).

Metastaz bulunan hastalarda 5-FU yerine gemcitabine tercih edilir (65). Metastatik hastalığı bulunan ve tek kemoterapötikle tedavi edilenlerin ortalama sağ kalım süresi 5-6 aydır. İleri derecede hastalığı bulunanlarda ağrı ve lokal komplikasyonlara yönelik tedavi yaklaşımları önem kazanır. Biliyer obstriksiyon cerrahi yöntemler veya stentlerle düzeltilebilir. Narkotik analjezikler ve koruyucu bakım tedavinin temelini oluşturur (62).

Kistik neoplazm bulunan hastaların çoğunda cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Malign pankreatik kistik neoplazmların cerrahi tedaviden sonra sağkalım oranları %70'in üzerindedir. Bugün için adjuvan tedavi önerilmemektedir (45).

2.3 Kalın Barsak Tümörleri

Kolon ve rektum kanserleri, dünya genelindeki toplam kanser vakalarının %9,4'nü oluşturmaktadır. Yaklaşık yılda 1.000.000 yeni vakayla erkekler arasında dördüncü, kadınlar arasında üçüncü sırada yer almaktadır (66). Kolon kanserinde erkekler ve kadınlar için benzer vaka sayıları mevcutken, rektum kanseri erkeklerde daha yaygındır. Dünya genelinde kolorektal kanserin ortaya çıkışında en az 25 katlık bir varyasyon söz konusudur ve

gelişmiş toplumlardaki insidans oranları yüksektir. Kuzey Amerika da yaşıyan bir insanda ömrü boyunca kolorektal kanser gelişme riski %6'dır (1,66). Kolorektal kanserler tüm kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır ve 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %55'dir. Kolorektal kanserler batı dünyasında en ölümcül seyreden gastrointestinal kanser türleridir (66). Bütün bu korkutucu istatistiklere rağmen kolorektal kanserler önlenebilir ve yeterince erken tanı konulabilirse tedavi edilebilir hastalıklardır. Bu nedenle, halk sağlığı açısından geniş tarama programları ve sürveyans çalışmalarının uygulanması önerilmektedir (67,68,69,70). Kolorektal kanserlerin genetik patogenezinin anaşılması konusunda kaydedilen gelişmeler hücreye özgü kemoterapötik ajanların geliştirilmesini sağlayacak gibi görünmektedir (71). Kalın bağırsakta en sık rastlanılan ve klinik açıdan en fazla önem taşıyan iki neoplastik oluşum kolon veya rektum mukazasından gelişen adenomatöz polipler ve adenokarsinomalardır. Ancak kalın barsakta anal karsinoma, lenfoma, leyomyosarkoma, malign karsinoid tümör ve kaposi sarkoması gibi başka tümörlerde gelişebilir. Prostat, over, uterus ve mide gibi komşu bölgelere ait tümörlerde doğrudan yayılma yoluyla kalın barsak ve rektumu tutabilir (14).

2.3.1 Kolon Polipleri

Polip mukozal yüzeyden barsak lümenine doğru çıkan gözle görülebilir büyüklükte, stromalı hücre kitlesi olarak tanımlanır. Polipler sesil olabileceği gibi, bir gurup hücreden oluşan bir sapa bağlı da olabilir. Polipler neoplastik olup olmamalarına göre ayrılırlar ve rektal kanama, nadir de olsa barsak obstrüksiyonu nedeni olmaları veya malignensiye dönüşüm potansiyelleri nedeniyle klinik açıdan önemlidirler (72).

2.3.1.1 Nonadenomatöz Polipler

Kalın barsaklarda saptanan tüm mukozal poliplerin yaklaşık %90'nı non adenomatöz poliplerdir ve 60 yaşın üzerindeki insanların %50'sinden fazlasında bulunurlar. Aynı zamanda non neoplastik polipler olarak da adlandırılan bu oluşumlar hiperplastik, inflamatuar, lenfoid ve juvenil polipler şeklinde sınıflandırılabilir. Non neoplastik poliplerin çoğu hiperplastik poliplerdir. Bu polipler mukozal epitelyum hücrelerinin anormal maturasyonuna bağlıdırlar. Genellikle küçük çaplıdırlar. Sigmoid kolon distali ve rektumda bulunurlar (14). Hiperplastik polipler malign değildir ve genellikle ölçülebilir bir malign potansiyel de taşımazlar, ancak hiperplastik poliplerin bazı alt guruplarındaki bir kısım hücrelerde bulunan kanser oluşturucu genler aberran metilasyona uğrayabilir (73). Kronik ülseratif kolitis zemininde gelişen inflamatuar polipler ülser alanlarıyla çevrili inflame mukoza bölgeleridir. Lenfoid polipler aşırı miktarda lenfoid doku içeren mukoza bölgeleridir. Juvenil polipler genellikle 5 yaşından küçük çocukların rektumlarında gelişir ve tümöre benzemekle birlikte lamina propria tabakasının aşırı gelişmesine bağlı malformasyon odakları olduklarından hamartamatöz adıyla da anılırlar. Bu polipler şiddetli kanama ya da tıkanıklığa neden olmadıkça tedavi gerektirmezler (72).

2.3.1.2 Adenomatöz Polipler

2.3.1.2.1 Tanım ve Epidomiyoloji

Adenomatöz polipler (veya adenomalar) malign potansiyele sahip neoplastik oluşumlardır ve distal kolon ile rektumda daha sık görülürler. Bu anatomik yerleşim özelliği kolorektal adenokarsinomalara benzerdir. Adenomatöz poliplerlerin büyüklüğü değişkendir; küçük lezyonlar genellikle saplı, daha büyükleri ise sesildir. Adenomatöz poliplerin kolorektal kanserlerin öncüsü olduğuna dair bilgi kalıtsal polipozis sendromu bulunan insanlar ve adenomaların karsinojenler veya genetik mudahale ile uyarıldığı hayvan

çalışmalarından kaynaklanmaktadır. Adenom ve karsinomların epidemiyolojisi benzerdir, aynı anatomik bölgede yerleşirler ve sıklıkla küçük adenokarsinomalarda adenomatöz doku bulunur (72).

Adenomatöz poliplerler özellikle yaşlı insanlarda sık görülür. ABD deki sıklığı 40 yaşın altındakilerde %20-30, 60 yaşın üzerindekilerde ise %40-50 arasındadır. Adenoma sıklığı dünyada kolorektal kanserlerin daha fazla görüldüğü bölgelerde daha yüksektir. Otopsi çalışmalarında erkeklerdeki sıklığının %30 daha yüksek olduğunu göstermiştir (72,74). Kalıtsal polipozis sendromlarında genetik risk faktörlerinin rolü belirgindir. Sporadik adenomalarda da ailesel bir bileşen vardır. Birinci derece akrabalarında aile öyküsü bulunanlarda adenomatöz polip gelişme riski 4 kat yüksektir (75).

2.3.1.2.2 Patobiyoloji

Normal kalın barsak yüzeyinde bulunan epitelyal hücre tabakaları sürekli olarak 3-8 günlük aralıklarla kendilerini yenilerler. Kript girintilerinin tabanında bulunan farklılaşmamış kök hücreleri özelleşmiş enterositlere dönüşen hücreleri barsak lümenine doğru göçe zorlar. Daha sonra bu hücreler apopitozis ya da bağırsak lümenine dökülme sonucunda veya epitelyum tabakasındaki fagositler tarafından ortadan kaldırılırlar. Adenomatöz polip gelişimi hücresel dönüşüm ile hücre ölümü arasındaki dengenin bozulmasına neden olan kademeli genetik lezyonların bir sonucudur. Sonuçta lüminal yüzeyde farklılaşmamış ve bölünmeye devam eden hücreler birikir. Adenomatöz dokudan oluşan anormal bir kitle ortaya çıkar (73,76).

Adenomalar histolojik açıdan üç ana gruba ayrılırlar; Tübüler adenomalar, villöz adenomalar ve tübülovillöz adenomalar. En sık rastlanılan tübüler adenomalardır. Kolonoskopilerde çıkarılarılan adenomaların %70-85'i tübüler tipdedir. Genellikle küçük ve saplıdırlar, bölünen ve mukoza yüzeyinden dallar halinde kabaran displazik, tübüler bezler içerirler. Buna karşılık villöz adenomalar daha nadir görülür(<%5), daha büyük ve sesildir.

Barsak lümenine doğru parmak şeklinde uzantılar gösteren displazik epitelyum tabakalarından oluşur. Tübülovillöz adenomalar ise yapı olarak her iki tipin bir karışımıdır ve tüm adenomaların %10-25'ini oluşturur. Küçük tübüler adenomaların malignleşme potansiyeli düşüktür, buna karşılık büyük, sesil adenomaların yaklaşık %40'ı kanserleşir (72).

2.3.1.2.3 Klinik Belirtiler

Adenomatöz polibi bulunan hastalar genellikle asemptomatiktir, nadiren gaitada gizli kan pozitifliği veya hematokezya görülebilir. Bir kez adenoma saptanan bir hastada hayatı boyunca başka bir adenom gelişme olasılığı %30-50'dir (74). Adenomaların %5'inden azı sonuçta karsinomaya dönüşür. Adenomların invaziv bir lezyona dönüşme potansiyelini belirleyen iki kritik faktör polibin büyüklüğü ve displazi derecesidir. Polip 1cm'den küçük ise karsinoma riski %1-3, 1-2 cm arasında ise %10, 2 cm'den büyükse %40 düzeyinde öngörülür. Adenomatöz poliblerin tümünde bir miktar displazi mevcuttur, ancak düşük ya da yüksek düzeyde olmasına göre risk değişir. Yüksek dereceli displazide sonuçta karsinomaya dönüşme oranı %27 düzeyindedir (76).

2.3.1.2.4 Tanı

Kolon ve rektumun adenomatöz polipleri endoskopi veya baryumlu radyografilerle saptanabilir. En kesin yöntemin kolonoskopi olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Örneğin, ulusal polip çalışması baryumlu grafi ile boyutu 1cm civarındaki poliplerin %52'sinin atlandiğını göstermiştir. Kolonoskopi daha güvenilir bir yöntem olmasının yanı sıra biyopsi, hatta rezeksiyon şansı sağlaması nedeni ile adenom tanısı koymak için tercih edilir (72). Kolonoskopinin 50 yaş üzerindeki insanlarda tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (70). Ortalama düzeyde kolorektal karsinoma riski

bulunan asemptomatik insanlarda tarama testi olarak sıklıkla kullanılan fleksiblel sigmoidoskop ile tüm polip ve kanserlerin %50-60'nın saptanması mümkündür. Baryumlu grafi veya fleksiblel sigmoideskop ile polip saptanan hastalara genellikle lezyonun çıkarılması ve başka poliplerin bulunup bulunmadığının araştırılması için kolonoskopi yapılmalıdır (70,77). Ancak ileri derecede divertikülozu bulunan veya daha önce pelvik operasyon geçiren hastalarda kolonoskopi yeteri kadar başarılı yapılamayabilir. Bu hastalarda çift kontrast baryumlu grafi ve fleksible sigmoideskopi makul bir seçenek olabilir (78).

2.3.1.2.4 Tedavi

Adenamatöz poliplerin tedavisindeki başlıca hedef lezyonların kolonoskopi sırasında veya elektrokoterle çıkarılmasıdır. Endoskopik polipektominin kolorektal kanser sıklığı ve mortalitesini azalttığı hakkında çok sayıda veri vardır. Saplı adenomalar snare polipektomi yapılarak çıkarılabilir ve patolojik inceleme için gönderilebilir. Sesil adenomlar yine snare aracılığı ile parça parça kesilerek çıkarılabilir. Adenom endoskopik olarak tamamen çıkarılamazsa cerrahi rezeksiyon gerekebilir. Patolojik değerlendirme sonucunda malign bir lezyon varsa histolojik düzeyi, vasküler ve lenfatik tutulumu ve rezeksiyon sınırına yakınlığı saptanmalıdır. Muskularis mukaza tabakasını aşmayan, kötü differansiye olmayan, vasküler ve lenfatik tutulum göstermeyen, sınırlarında karsinoma hücresi bulunmayan ve endoskopi ile tamamen çıkarılan lokalize kanserlerde önerilen tedavi yöntemi polipektomidir. Rezeke edilen polibin sapında invaziv bir karsinom varsa ve polipektomi sırasında sapın tamamen çıkarıldığından emin olunamıyorsa, kolon rezeksiyonu gerekebilir. Kolon rezeksiyonunun mortalitesi 50-69 yaş rasında %2'den azdır, ancak 70 yaşın üzerindekilerde %4 düzeyine yükselmektedir (72,74).

2.3.1.2.5 Prognoz

Adenomatöz polip rezeksiyonu geçiren hastalarda sonradan adenoma veya kolorektal adenokarsinoma gelişme riski yüksektir. Genelde üç yıl içerisinde bir takip kolonoskopisi yapılması önerilir. Çok sayıda ve büyük sesil adenomları bulunan hastalarda kolonoskopik incelemenin daha erken yapılması düşünülebilir. Üçten az sayıda ve 1 cm den küçük tübüler adenoma çıkarılan hastalarda malignensi riski düşüktür. Bu hastalarda takip kolonoskopisi 5 yıl ertelenebilir. İlk takip kolonoskopisinde herhangi bir lezyon saptanmazsa, kolonoskopi tekrarı için 5 yıl beklenilmelidir (70,72,77).

Polip oluşumu veya tekrarlanmasını önleyecek ajanların geliştirilmesine yönelik olarak yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Bu amaçla diyetteki kalsiyum ve folik asit miktarının artırılması, non-steroid anti inflamatuar ilaçların veya siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin sürekli olarak kullanılması üzerinde durulmaktadır (67,68,74,75,79).

2.3.1.3 Kalıtsal Sendromlar

Kalıtsal kolorektal kanser sendromları tüm kolorektal adenokarsinom olgularının yaklaşık olarak %6'sını oluşturur. Bu sendromların genetik analizleri sporadik kolorektal kanser gelişimi hakkındaki bilgilerimizde ciddi ilerlemeler sağlamıştır. Bu sendromlar; ailesel adenomatöz polipozis ve varyantlarını (Gardner sendromu, Turcot sendromu) içeren kalıtsal polipozis sendromları, herediter non-polipozis kolon kanseri (HNPCC) veya Lynch sendromu, peutz-jeghers sendromu, juvenil polipozis ve bunlarla ilişkili Cowden hastalığını içeren hamartamatöz polipozis sendromlarını içerir. Bu sendromların her biri belirgin bir genetik lezyon, başlangıç yaşı ve klinik belirtiler ile karakterizedir (35).

2.3.1.3.1 Ailesel Adenomatöz Polipozis

Ailesel adenomatöz polipozisin en belirgin özelliği nispeten genç bir yaşta kalın barsakta yüzlerce, hatta binlerce adenomatöz polip gelişmesidir. Hastalığın tahmin edilen sıklığı 1/6850 ile 1/31250 arasında değişmektedir. Penetransı tam olmayan otozomal dominant geçiş gösteren hastalığın geninin (adenomatoz polipozis coli; APC) 5. kromazomun uzun kolunda (5q21) bulunduğu saptanmıştır. APC, barsaktaki epitel hücrelerinin büyümesini düzenlemede kritik role sahip tümör baskılayıcı bir gendir. Ailesel sendroma sahip hastalar APC geninin mutant bir kopyasını geçirirler; diğer APC alelinde işlev kaybına neden olan bir mutasyon geliştiğinde mukozal epitel hücrelerinin büyümesi normal olarak kontrol edilemez ve polip gelişir. APC mutasyonunun yerleşimindeki farklılıklar farklı fenotiplere yol açıyor olabilir (80,81).

Adenomalar ikinci dekadın başlarında, gastrointestinal belirtiler ise üçüncü veya dördüncü dekadda görülmeye başlar. Polipler kolonun her yerinde görülebilir, ancak distal bölümlerde daha sıktır. Ailesel adenomatöz polipozis bulunan hastaların neredeyse tamamında tedavi edilmediği takdirde 40 yaş civarında kolorektal karsinoma gelişir. Hastaların %30-100'ünde gastrik polipler, %45-90'nında duodenal adenomalar bulunur. Olguların yaklaşık %10'unda periampuller duodenal kanser gelişir. Duodenum distalindeki ince barsak lezyonlarında kanser gelişimi nadirdir (80,82).

Temel tedavi yaklaşım total proktokolektomi ile birlikte konvansiyonel ileostomi veya ileoanal anastomozdur. Hastaların birinci derece akrabalarının tümü taranmalıdır. Kanda APC geni mutasyonlarının aranması %85 duyarlılık taşır, ancak bu test negatif çıksa bile 12-40 yaş arasında yılda bir, 40 yaşından sonra ise üç yılda bir fleksiblel proktosigmoidoskopik inceleme yapılması önerilir (70,83). Randomize bir klinik çalışmada selektif siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin ailesel adenomatöz polipozisli ailelerde yararlı olduğu gösterilmişse de bu tedavi tek başına kolektomi gereksinimini ortadan kaldırmaz (84).

2.3.1.3.2 Gardner Sendromu

Aynı şekilde APC genindeki bir mutasyona bağlı olan Gardner sendromu ailesel adenomatoz polipozisden osteom (özellikle mandibulada), yumuşak doku tümörleri (lipomlar, sebase kistler, fibrosarkomlar), fazla sayıda diş, desmoid tümörler, mezenter fibromatozis ve retina pigment epitelinin hipertrofisi gibi barsak dışı belirtilerin varlığı ile ayrılır. Gardner sendromu ile ailesel adenomatoz polipozisin fenotipik farklılığı APC mutasyonunun yeri, farklılaştırıcı genlerin varlığı ve çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Gardner sendromundaki adenomatoz poliplerin malignleşme potansiyeli ailesel adenomatoz polipozistekinden farklı değildir. Dolayısıyla tedavi ve takip önerileri aynıdır (80,81).

2.3.1.3.3 Turcot Sendromu

Turcot sendromunda kolorektal polipozis ile birlikte merkezi sinir sistemi malignensileri mevcuttur. Olguların 2/3 ünde APC geninde mutasyon vardır. Geri kalanlarda ise HNPCC olgularında olduğu gibi DNA bozuk eşleşme onarım genlerinde mutasyon söz konusudur. Merkezi sinir sistemi bulguları arasında medulloblastoma, glioblastoma ve epandimoma sayılabilir (80,81).

2.3.1.3.4 Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)

Lynch sendromu olarak da adlandırılan HNPCC, herediter kolorektal kanser sendromları arasında en sık görülenidir ve tüm kolorektal kanser olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur. Yüksek penetrasyona sahip otozomal dominant geçiş gösterir. Klinik olarak HNPCC tanısı için; ailesel adenomatöz polipozis söz konusu olmaksızın biri diğer ikisinin birinci derece akrabası olmak kaydı ile en az üç akrabasında histolojik olarak kanıtlanmış HNPCC ile ilişkili bir

kanser türünün (kolorektal kanser veya endometrium, ince barsak, üreter ya da böbrek pelvisinde kanser) varlığıyla birlikte en az iki nesili etkileyen kolorektal kanser varlığı ve en az bir aile üyesine 50 yaşından önce kanser tanısı konulması şartlarını karşılaması şeklinde tanımlanır (85).

Kalıtsal non-polipoid kolorektal kanserler DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan mutasyonları onarmakla görevli genlerdeki (mutasyon bozuk eşleşme onarım sistemi olarak da adlandırılır) işlev kaybına yol açan mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Bu sistem içerisindeki genler hMSN2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1 ve hPMS2 genleridir. Bu genlerdeki mutasyonlar genomik yöntemlerle saptanabilen DNA mikrosatellit dengesizlikleri (MSI) oluşturur. HNPCC olgularında MSI fenotipine bağlı olarak en sık mutasyona uğrayan gen, “transforming Growth Factor-B” tip II reseptörüdür (TGFR). Bu reseptör normal epitelyum hücresi büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen en önemli bileşendir (85,86).

HNPCC olgularına ortalama olarak 40’lı yaşların ortalarında tanı konur. Çok sayıda adenoma bulunabilse de ailesel adenomatöz polipozisdeki yaygınlık söz konusu değildir, bu nedenle nonpolipozis şeklinde adlandırılır. HNPCC olgularındaki adenomatöz polipler daha çok sağ kolonda, splenik fleksuranın proksimalinde yer alır. Bu tümörlerin prognozu genellikle sporadik kolorektal karsinomlarda bulunan benzer lezyonlardan daha iyidir. HNPCC bulunan hastalar over, üreter, pankreas, mide gibi diğer organ maligniteleri açısından yüksek risk altındadır. Mekanizma muhtemelen aynıdır, DNA onarımı uygun şekilde yapılamamaktadır (86). HNPCC öyküsü bulunan ailelerde yapılacak olan tarama tetkiklerinin arasında MSI fenotipinin araştırıldığı genetik incelemeler de yer alabilir. Ailesinde HNPCC öyküsü bulunana insanlara 21-40 yaş arasında iki yılda bir, 40 yaşından sonra her yıl kolonoskopi yapılmalıdır. 40 yaşından sonra risk çok yükselmekte, genetik inceleme de yeteri kadar bilgi vermemektedir. Ailesinde HNPCC öyküsü bulunan kadınlar 18 yaşından sonra 1-3 yıl aralıklarla jinekolojik muayeneden geçirilmeli, 25 yaşından itibaren de yılda bir kez pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi ve endometrial biyopsi yapılmalıdır (70,85).

2.3.1.3.5 Peutz-Jeghers Sendromu

Peutz-Jeghers sendromunun belirleyici klinik tablosu intestinal hamartomatoz polipozis ile birlikte karakteristik mukokutanöz pigmentasyon görülmesidir. Tanı ortalama olarak 20'li yaşların ortalarında konur. Sendrom yüksek penetrasyona sahip otozomal dominant geçiş gösterir. Nadir görülür, sıklığı ailesel adenomatöz polipozisin yaklaşık onda biri kadardır. Kromazom 19p üzerinde yerleşik serin-treonin kinaz (STK11) geninin sendromdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Peutz-jeghers sendromundaki hamartomatöz polipler başlıca ince barsak (%64-96), mide (%24-49) ve kolonda (%60) yerleşir. Histolojik açıdan bu polipler benigndir ve submukoza veya muskularis propria düzeyine ilerleyen kas tabakası, bez dokuları çevreleyebilir, özellikle ince barsaktakiler malignleşebilir, başlıca gastrointestinal sistem belirtileri arasında cerrahi girişim gerektirebilen tekrarlayan ince barsak invaginasyonları, tıkanıklık ve kanama vardır. Gastrointestinal kanama demir eksikliği anemisine sebep olabilir. Barsak dışı belirtiler arasında over tümörleri, üreter, mesane ve burun pasajı polipleri sayılabilir. Hastaların %95'inden fazlasının dudak, yanak mukazası ve ciltlerinde karakteristik melanin lekeleri bulunur. Geniş ölçekli bir çalışmada hastaların %23'ünde tanının bu tipik cilt lezyonlarına dayanılarak konduğu belirtilmiştir (82,83).

2.3.1.3.6 Juvenil Polipozis

Juvenil (non-neoplastik, hamartomatöz) polipozis gastrointestinal sistemde 10 ya da daha fazla veya ailesinde juvenil polipozis öyküsü bulunan bir hastada herhangi bir sayıda neoplastik olmayan, hamartomatöz polipler bulunması ile karakterize, nadir görülen bir sendromdur. Sendrom otozomal dominant geçiş gösterir ve SMAD4, PTEN veya BMPR1A genindeki mutasyona bağlıdır. Hamartomalar histolojik olarak Peutz-jeghers

poliplerinden farklıdır. Hastalar genellikle çocukluk veya erken ergenlik döneminde rektal kanama, anemi, karın ağrısı ya da invaginasyon yakınmaları ile başvururlar. Barsak dışı belirtiler arasında pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar vardır. Juvenil polipozisde malignensi riski %10 olarak bildirilmiştir. Şiddetli displazi bulunan olgularda subtotal kolektomi gerekebilir (83,86).

2.3.1.3.6 Cowden Sendromu

Cowden sendromu nadir görülen, otozomal dominant geçiş gösteren, cilt ve müköz membranlarda çok sayıda hamartomatöz poliple karakterize bir sendromdur. Gastrointestinal polipler, yüzde trikolemmomalar, ağızda papillomalar, el ve ayaklarda keratoz görülür. Özellikle tiroid ve meme malignensilerinin oranı yüksektir. Cowden sendromundaki polipler benigndir. Neden olan genetik lezyon PTEN tümör baskılayıcı gende saptanmıştır (87).

2.3.2 Kolon ve Rektum Adenokarsinomaları

2.3.2.1 Tanım ve Epidomiyoloji

Kalın barsaklarda görülen malignensilerin %98'i adenokarsinomalardır. Adenokarsinomaların çoğunun adenomatöz poliplerin şiddetli displaziden invaziv karsinoma dönüşmesiyle geliştiği düşünülür. En sık 60-79 yaşları arasında görülür. Tüm olguların %10'undan azı 50 yaşından önce ortaya çıkar. Dünya üzerinde kolorektal kanserlerin coğrafi dağılımı çok değişkendir. En yüksek oranlar ABD, Kanada, Yeni Zellanda ve Kuzeybatı Avrupa gibi sanayileşmiş ülkelerde görülür. Asya, Afrika ve Arjantin hariç Güney Amerika'daki çoğu ülkelerde oranlar düşüktür. Bu coğrafik dağılımın büyük ölçüde çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir, çünkü Asya'daki düşük oranlı bölgelerden batıya göç edenlerdeki sıklık beyaz Amerika'lılardakinden farklı değildir. ABD'de yaşayan Afrika kökenlilerdeki

sıklık Afrika'da yaşayanlardan çok daha yüksektir (1,66). Popülasyon çalışmaları kolorektal kanserle diyette alınan kırmızı et miktarı arasında pozitif bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (88,89).

ABD'de 2001 yılında 135,000 yeni kolorektal kanser olgusu saptanmış ve bu hastalığa bağlı 57,000 ölüm meydana gelmiştir. Bu sayı kolorektal kanseri kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sıraya yerleştirmiştir. Kolorektal kanserde 5 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %55'tir. Ancak bu oran büyük ölçüde hastalığın tanı konduğu andaki evresine bağlı olarak değişir. Kolon adenokarsinomalarının kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzerdir, ancak rektal kanserler dünyanın çoğu bölgesinde erkeklerde daha sık görülür. Kolorektal kansere bağlı ölüm oranı son 20 yılda muhtememelen tarama tetkiklerinin yaygınlaşması ve tedavi alanındaki gelişmelere bağlı olarak azalmıştır (1).

2.3.2.1.1 Çevresel Faktörler

Kolorektal kanserlerden birincil korunma önerileri risk faktörleri temeline dayalıdır. Diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine uyum gösterilmesi halinde kolorektal kanser sıklığının %50 civarında azaltılabileceği tahmin edilmektedir. Diyet içeriği ne olursa olsun, toplam enerji içeriği kolorektal kanser gelişimi ile pozitif yönde bağlantılıdır. Sıgara kullanımı ve başta bira olmak üzere alkol tüketimi kolorektal kanser riskini artırmaktadır (89,90). Folat eksikliğinin (normalin alt sınırı) özellikle kolorektal kanser olmak üzere belirli kanserlerin gelişimiyle ilişkili olduğu ile ilgili giderek artan kanıt vardır (67). "Batı usulü" yani kırmızı etten zengin, dolayısıyla yağ oranı yüksek, lif oranı düşük beslenmenin kolorektal kanser oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (88). Ancak son veriler düşük yağlı diyetlerin diğer sağlık avantajlarına rağmen kolorektal kanser gelişimine bir etkisi olmadığı saptanmıştır (91). Diyetteki lif oranının rolü tartışmalıdır, prospektif iki büyük çalışmada lif miktarı ile kolorektal adenoma gelişimi arasında bir bağlantı kurulamamıştır (92).

2.3.2.1.2 Kalıtsal Yatkınlık

Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser bulunan kişilerin riski 2-3 kat yüksektir. Eğer birinci derece iki akrabasında kolorektal kanser varsa risk 5-6 kat artar. Farklı genetik çalışmalarda toplumun büyük bölümünün ailesel temelde kolorektal kansere duyarlı olduğu gösterilmiştir (82).

2.3.2.1.3 İnflamatuar Barsak Hastalığı

Kolon adenokarsinomu ülseratif kolitis hastalarında genel topluma göre 10-20 kat fazla görülür. Uzun yıllar ülseratif kolitis bulunan tüm hastaların %2-4'ünde kanser gelişir. Yirmibeş yıllık bir sürede kümülatif sıklık yaklaşık %12 dir. Karsinom gelişiminin iki temel belirleyicisi inflamatuar hastalığın süresi ve barsak tutulumunun yaygınlığıdır. Ülseratif kolitis zemininde displazinin saptanması erken kanser gelişiminin en önemli belirtecidir. Ancak displazi ile yoğun mukozal rejenerasyon alanlarının birbirinden ayırmak çok kolay değildir. Plak üzerinde veya kabarık bir kitlede displazinin saptanması veya displazinin ileri derecede olması halinde kolektomi düşünülmelidir. Yaygın tutulum gösteren ve 8 yıl semptomatik seyreden ülseratif kolitis olgularında iki yılda bir kolonoskopi yapılması ve çok sayıda biyopsi alınması önerilmektedir. Cerrahi tekniklerde kaydedilen gelişmeler nedeni ile yüksek riskli hastalarda profilaktik kolektomi yapılması gündeme gelebilir. Crohn hastalığı olanlarda kolorektal kanser gelişme riski genel topluma göre 4-7 kat fazladır. Bu risk ülseratif kolitis ile karşılaştırıldığında düşük gibi görünmekle birlikte bu hastalarında düzenli aralıklarla izlenmesi gereklidir (87).

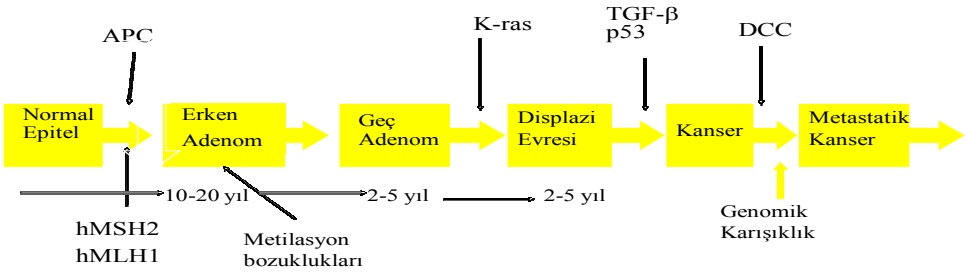
2.3.2.2 Patobiyoloji

Kolon karsinomalarının anotomik dağılımı belirgin morfolojik özellikler gösterir. Sağ taraf tümörleri genellikle polipoid, egzofitik vasıfta büyürler, gizli kan kaybına neden olurlar ve nadiren tıkanıklığa yol açarlar. Buna karşılık, sol taraf tümörleri genellikle halka şeklinde gelişirler, hem kanamaya, hem de barsak lümeninde daralmaya yol açarlar. Kolorektal kanserlerin neredeyse tamamı değişik düzeylerde glandüler farklılaşma gösteren adenokarsinomalardır. Çoğu lezyon, genişlemesi ve prognozun kötüleşmesine yol açan müsin salgılar. Lezyonlar doğrudan yayılımla barsak duvarını geçerek perikolik yağ tabakası ve mezetere ulaşır, hatta komşu organlara ulaşabilir, ayrıca lenfatik sisteme geçerek lenf nodlarını, venöz sisteme geçerek portal ven aracılığı ile karaciğeri tutabilir. Kolorektal kanserler periton boşluğuna yayılabilir veya kan akımı aracılığıyla akciğer ve kemik iliğine metastaz yapabilir. Rektal kanserler perirektal yağ dokusu, vajina, prostat, mesane, üreter ve kemik pelvis gibi komşu dokulara yayılabilir (87).

Kolorektal kanser çok sayıda genetik lezyonun zamanla birikmesi sonucu ortaya çıkar. Gerek dokunun yapısı, gerekse hücresel genotip hastalığın ilerlemesi ile değişir. Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %80-85'i kromozomal instabilite gösteren anöploid tümörlerdir. Başlangıçtaki genetik olay genellikle ailesel adenomatöz polipozisden sorumlu olan APC genindeki mutasyonlardır. APC barsak epitelyum hücrelerinin büyümesinde önemli role sahip çok işlevli bir proteindir. Normal APC işlevlerinin kaybının önemli sonuçlarından biri hücrelerin çekirdeklerinde B-catenin onkogeninin birikmesidir. Bu onkojen gen ekspresyonunu etkileyerek malignensiye yol açar. K-ras protoonkogeninde işlev kazanma mutasyonları veya çok sayıda tümör supresör geninin bulunduğu 18q21'de alellik kayıp gibi diğer genom anomalileri displaziden erken ve geç adenomalara ilerlemeye yol açar (93,94). p53 tümör supresör geninde işlev kaybı mutasyonları genellikle hızlı karsinoma gelişimi ile birliktedir. Bu hızlı gelişim kansere dönüşümden sonra da görülebilir. Ekstrasellüler matriks ve tirozin fosfatazı parçalama

kapasitesine sahip genlerin ekspresyonu gibi diğer genetik ve epigenetik değişiklikler metastazlara yol açar (95,96). Adenomadan karsinomaya giden yol haritası şekil 2.1'de gösterilmiştir.

Kolorektal kanserlerin kromozomal instabilitenin görülmediği geri kalan %15-20'sinde Herediter nonpolipozis kolorektal kanser için karakteristik olan genomik mikrosatellit instabilite görülür. Uyumsuzlukları onarma genlerinde ve TGF-B RII gibi önemli büyüme düzenleyicilerde mutasyonlar vardır. İnflamatuar barsak hastalığı zemininde gelişen karsinomalarda genellikle p53 geninde işlev kaybı mutasyonları vardır (96,97,98).



Şekil 2.1 Moleküler genetik ve adenomdan karsinomaya geçiş. Upto date'den alınmıştır (87).

2.3.2.3 Klinik Belirtiler

Kolorektal adenokarsinomlar yıllarca klinik açıdan sessiz kalabilir. Belirtiler aylar, hatta yıllar boyunca yavaş yavaş ortaya çıkar. Kolorektal kanser varlığını düşündüren başlıca belirtiler rektal kanama, ağrı ve barsak alışkanlıklarında değişiklikdir. Belirtiler lezyonun yerine göre değişiklik gösterir. Kalın barsağın proksimalindeki lezyonlar, burada barsak içeriği nisbeten sıvı vasıfta olduğundan, genellikle ağrı veya barsak düzeninde değişikliğe neden olmazlar. Bu lezyonlar genellikle ülserleşir ve kronik kan kaybına yol açarlar; hastalar halsizlik, çarpıntı, bazen de göğüs ağrısı gibi

yakınmalarla doktora başvururlar. Gaytada gizli kan pozitifliği ve demir eksikliği için karakteristik olan hipokrom, mikrositer anemi saptanır. Erişkin bir erkek veya postmenapozal bir kadında başka bir nedenle açıklanamayan demir eksikliği anemisi saptandığında tüm kolon endoskopik ya da radyografik olarak taranmalıdır. Barsağın distal kısımlarındaki tümörler de kanamaya neden olabilir. Ancak lümendeki daralmaya bağlı olarak abdominal kramplar, tıkanıklık, hatta perforasyon daha sık görülür. Rektosigmoid bölge tümörleri hematokezya, tenesmus ve ince dışkılama şeklinde belirtiler gösterebilir. Rektal kanamanın ayırıcı tanısında hemoroid, anjiyodisplazi, divertikülozis, diğer benign ve malign tümörler düşünülmelidir (87).

Primer kolorektal tümörün rezeksiyonundan önce ya da sonra metastazlar saptanabilir. Karaciğerin büyümesine bağlı olarak kapsülün gerilmesi sonucu ağrı ortaya çıkabilir. Hastalık karın içinde yayılırsa ascit ve barsak tıkanıklığı gelişebilir. Pelvik bölgeye metastaz sonucu mesane disfonksiyonu, sakral veya siyatik sinir ağrısı, vajinal akıntı ya da kanama görülebilir. Akciğer veya kemik iliğine yayılan lezyonlar hastalık iyice ilerleyene kadar sessiz kalabilir (87,99).

2.3.2.4 Tanı

Kolorektal kanserin tanısında öykü, fizik muayene, laboratuar ve radyolojik tetkiklerin akılcı kullanımı önem taşır. Öyküde daha önceden kolorektal kanser, adenomatöz polip, inflamatuar barsak hastalığı, kalıtsal kolorektal kanser sendromlarının ve birinci derece akrabalarında kolorektal karsinom bulunup bulunmadığının sorgulanması gerekir. Fizik muayenede Peutz-Jeghers veya Gardner sendromundaki karakteristik ekstraintestinal belirtiler göze çarpabilir. Supraklavikular lenf nodları ve karaciğerde büyüme varsa, karında ascit ve kitle saptanırsa metastaz düşünülür. Rektal tuşe ile distal rektal kanserler veya tümörün rektal kılıf ya da pelvise yayılım saptanabilir. İleri olguların %40-80'ninde gaytada gizli kan veya aşikar kan mevcuttur.

Demir eksikliği anemisi veya karaciğer enzimlerinde yükselme tanıda yardımcı olabilir (87).

Kolorektal kanser tanısı koymak için kullanılan yöntemler adenomatöz polipler için uygulananların aynısıdır. Gaytada gizli kanı pozitif olan veya kolorektal kanser belirti ve bulgularını taşıyan hastalarda kullanılacak yöntem kolonoskopidir. Kolonoskopi her boyuttaki kolorektal neoplazmların aptanması için radyolojik yöntemlere göre daha duyarlıdır. Bunun yanında eş zamanlı histolojik inceleme için doku örneği alınmasını sağlama avantajı vardır (78).

Rektal kanserlerin evrelendirilmesi için endoskopik ultrason cihazları kullanılır. Böylece lezyonun derinlemesine yayılımı tam olarak değerlendirilebilir. Yaygın karın ağrısı ve çoklu hastalık belirtileri ile başvuran hastalarda başlangıçta BT değerlendirmesi yapılabilir. BT ile hastalığın yaygınlık dereceside saptanabilir. Akciğer filmi ve tomografisinde akciğer metastazları saptanabilir (70,77).

2.3.2.4 Tümör Evrelemesi

Kolorektal kanserlerde evrelendirmenin doğru yapılması önemlidir. Operasyon sonrası prognoz ve adjuvan kemoterapiye gerek olup olmadığı evrelendirmeye göre belirlenir. Kolorektal kanserlerin evrelendirmesinde Dukes yöntemi veya evrensel TNM sınıflaması kullanılır (Tablo 2.2). Evre A tümörler (T1N0M0) kas tabakası veya lenf düğümlerini tutmamış yüzeysel lezyonlardır. Daha invaziv olan, ancak henüz lenf düğümlerine ulaşmamış neoplazmlar evre B olarak adlandırılır. Evre C'de bölgesel lenf düğümlerinin tutulumu, D'de ise uzak metastazlar vardır.

Tablo 2.2 Kolon kanseri evrelendirmesinde kullanılan sınıflama sistemleri ve hastalık sonuçları, Uptodate'den alınmıştır (87).

DUKES	TNM	EVRE	PATOLOJİ	PROGNOZ
A	T1N0M0	I	Submukozaya invazyon yok	>90
B1	T2N0M0	I	Muskularise yayılım	85
B2	T3N0M0	II	Serozaya veya tüm seroza kalınlığınca yayılım	70-85
C	TXN1M0	III	Bölgesel lenf bezlerinin tutulumu	35-65
D	TXNXM1	IV	Uzak metastaz mevcut	5

T: tümör derinliği, N: loenf nodu tutulumu, M: uzak metastaz varlığı

2.3.2.5 Tedavi

Kolorektal kanserli hastaların çoğunda tedavi seçeneği tüm malign dokuların çıkarılmasıdır. Dukes evre A tümörler endoskopik olarak rezeke edilebilir (87). Günümüzde uygun düzeyde iyileşme ve sağkalım süresi sağlayan tedavi seçeneği cerrahidir. Primer amaç etkilenen barsak segmenti ve lenfatik drenajının tamamının çıkarılmasıdır. En sık olarak laparoskopik yaklaşım kullanılmaktaysa da uzun vadedeki başarı oranlarının açık yöntem rezeksiyonla karşılaştırılması halen değerlendirilmektedir. Lezyon barsağın sağ ya da sol yanındaysa hemikolektomi yapılır. Sigmoid kolon veya rektumdaki tümörlerde lezyonun üzerinden ve altından normal kolon bölümlerinin de çıkartıldığı anterior rezeksiyon yaklaşımı uygulanır. Modern zımba dikiş koyma yöntemi hastaların büyük bir bölümünde sifinkter işlevlerinin korunmasını sağlayabilmektedir. Anüs hattından 5 cm mesafede bulunan lezyonlarda abdominoperineal rezeksiyon uygulanır ve kalıcı kolostomi açılır. Bu yöntem pelvis derinliklerine ilerleyen büyük tümörlerde, histolojik olarak yüksek dereceli tüm neoplazmlarda ve lokal olarak yapılan rektal lezyonlarda tercih edilir (100).

Barsakta tıkanmaya yol açan ve rezeksiyon olanağı bulunmayan tümörlerde yaygın metastaz ve periton içine yayılma nedeni ile koruyucu amaçlı kolostomi açılabilir. Bazı hastalarda tümörün primer rezeksiyonu

yapıldıktan sonra geçici kolostomi açılır. Birkaç ay sonra kolostomi kapatılır. Bazı hastalarda ise kalıcı kolostomi açılması gerekebilir. Hastanın durumuna göre karaciğerde sınırları belirli tek veya birden fazla metastaz varlığında kama (wedge) rezeksiyonu yapılabilir. Bu yönteme ileri derecede karaciğer hastalığı veya başka komorbititeleri bulunmayan hastalarda %25-30 düzeyinde 5 yıllık sağ kalım oranları elde edilebilmektedir (87,101).

Rektal kanserlerde lokal nüks ve metastazların azaltılması için ameliyet öncesi radyoterapi ile 5-florourasil (5-FU) ve lokoverin kombine edilir. Radyoterapi tümör boyutlarını küçülterek rezektabl olmayan bir tümörün rezeke edilebilir boyutlara indirilmesi amacıylada kullanılabilir. Operasyon sonrası kemoterapi ve radyoterapi uygulanması lokal nüks ve uzak metastaz oranlarını düşürür (87,102).

Kolorektal kanserlerin adjuvan kemoterapisinin dönüm noktası timidilat sentetaz enzimini hedefleyen bir bileşim olan 5-florourasildir (5-FU). Bu ilaç iyi tolere edilmektedir, ancak ileri evrelerdeki cevap oranı %10-20 düzeyindedir. Lokovorin 5-FU'nun hedefe bağlanmasını kolaylaştıran bir biyomodülatör olarak etki göstermektedir. 5-FU ile birlikte lökovorin kullanılan rejimler Dukes tip C3 hastalarda hastalıksız sağ kalım süresini yükseltebilir. İlacın doğrudan hepatik arterlere verilmesi karaciğer tutulumu olan hastalardaki cevap oranlarını düzeltebilir. Ancak sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır ve bu yöntemin toksitesi, tedavi maliyeti gibi dezavantajları mevcuttur. Metastazların varlığında 5-FU ve lökovorin ile birlikte bir topoizomeraz inhibitörü olan irinotekan veya okzaliplatin kullanılması yanıt oranlarını yükseltmektedir (103).

2.3.2.6 Prognoz

Kolorektal kanserlerde 5 yıllık sağ kalım oranı hastalığın tanı konduğu andaki evresi ile doğrudan ilişkilidir. Kötü prognozun diğer belirleyicileri histolojik farklılaşma düzeyinin düşük olması, perforasyon, tümörün komşu organlara

yapışması, venöz tutulum, ameliyat öncesi CEA düzeyinin 5ng/ml den büyük olması, anöploidi ve spesifik kromazomal delesyonların varlığıdır (87).

2.3.2.7 Takip

Kolorektal kanserlerin kür amaçlı rezeksiyonundan sonraki temel hedef tedavi edilebilir nüksleri ve yeni gelişebilecek primer tümörleri saptamaktır. Kolon kanser tedavisi alan hastaların yaşamları boyunca yeni bir kalın barsak tümörü geliştirme riskleri %3-5 olup, adenomatöz polip geliştirme riskleri de %15'in üzerindedir. Senkron ve metakron gelişen kanserlerin saptanması önemlidir. Başarılı bir rezeksiyondan 3 yıl sonra sürveyans kolonoskopisi yapılmalı ve eğer negatifse daha sonra 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Evre B veya C rektosigmoid kanser nedeni ile low anterior rezeksiyon uygulanan hastaların alt kolon bölgeleri iki yıl boyunca 3-6 ay aralarla fleksiblele rektosigmoideskopi ile kontrol edilmeli, kalın barsağın 60 cm'den sonraki kısımları içinde kolonoskopi yapılmalıdır. Hastalar 6 ayda bir muayene edilmeli, yılda bir laboratuar tetkikleri tekrarlanmalıdır. Belirgin belirti ve bulgular yoksa akciğer filmi ve abdominopelvik tomografinin ne sıklıkda çekilmesi konusunda fikir birliği yoktur. Rezeksiyondan sonra normale inen CEA düzeyleri tekrar yükseliyorsa nüks lehine değerlendirilir, bazı uzmanlar belirli aralıklarla CEA düzeylerinin izlenmesini önermektedir (70,77,78).

2.3.2.8 Tarama

Kolorektal kanserler geniş çaplı tarama gerektirir. Çünkü birçok ülkede en yaygın ve ölümcül kanser türüdür, dolayısıyla toplum taramaları maliyetlerini karşılar. Bunun yanında hastalığın displaziden invaziv aşamaya geçmesi için ortalama 10-20 yıl geçmesi gerekir, dolayısıyla erken tanı koymak için oldukça geniş bir zaman aralığı vardır. Son olarak, kolorektal kanserlere erken tanı konduğunda sağ kalım süresinin uzadığı kesinleşmiştir. Kolon

kanser taraması için kullanılan temel yöntemler gaytada gizli kan tetkiki (FOBT) ile flksible sigmoideskopi veya kolonoskopidir (77,78,104).

Minnesota, New York, Danimarka ve İngiltere'de yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda FOBT taramasının nispeten duyarlı olduğu ve kolorektal kanser mortalitesini %15-43 oranında azalttığı gösterilmiştir (72). Ancak prekanseröz poliplerle rektosigmoid bölge ve distal rektum kanserlerinin tanınmasında yeterli duyarlılığa sahip değildir. FOBT başka bir çok nedenle gaytada gizli kan bulunabileceğinden nispeten nonspesifik bir testtir (77). Kolorektal kanser taramasında fleksiblele sigmoideskopinin etkinliğinin gösterildiği randomize bir çalışma olmamasına rağmen olgu kontrol ve gurup çalışmalarında distal kolorektal kanser mortalitesinin %60-85 oranında azaldığı saptanmıştır. Fleksiblele sigmoidoskopi iyi tolere edilir, nispeten hızlı uygulanır ve sedasyon gerektirmez. Pozitif prediktif değeri yüksektir ve oldukça doğru bilgi verir. En önemli sınırlılığı erişim alanının dışında kalan kalın barsak neoplazmlarının %40 ve daha fazlasını tesbit edememesidir. Sonuç olarak, sigmoidoskopide bir polip ya da tümör saptanması durumunda tam kolonoskopi yapılması önerilmektedir (72,77). Dışkı DNA'sı ve diğer ilgili moleküler belirteçler kullanılarak hastalığın moleküler genetiğinin anlaşılmaya başlanması ile gelecekte kolorektal kanserin erken tanısında kullanılabilecek biyolojik belirteçler tanımlanabilecektir. Diğer tarafdan kullanılabileceği düşünülen fakat klinik açıdan destekleyici verileri bulunmayan seçenekler arasında baryumlu lavman ile birlikte 5 yılda bir sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi yapılması sayılabilir (78).

Kolonoskopi tarama yöntemlerinin arasında önemli bir yere sahip olduğuna göre bir diğer alternatif de 50 yaş üzerindeki kişilerin 10 yılda bir kolonoskopi ile takip edilmesidir. Tarama amaçlı kolonoskopi hakkında randomize çalışmalar bulunmamasına rağmen sağlık güvencesi kapsamına alınmış olması, bu yöntemin bazı profesyonel organizasyonlar ve resmi kantitatif analizler tarafından standart öneri olarak desteklenmesine yol

açmıştır (104). İnflamatuvar barsak hastalığı veya ailesel yatkınlığı bulunan yüksek riskli hastalara yönelik tarama önerileri Tablo 2.3'de sunulmuştur.

Tablo 2.3 Kolorektal kanserde tarama önerileri

RİSK	TEST	ZAMAN ARALIĞI	BAŞLAMA YAŞI, YIL
Ortalama	FOBT sigmoidoskopi kolonoskopi	Her yıl 5 yılda bir 10 yılda bir	50
FAB	sigmoidoskopi	6-12 ayda bir	10-12
HNPCC	kolonoskopi	40 yaşına kadar 2 yılda bir 40 yaşından sonra her yıl	25
Sporadik kanser için düşük ailevi risk	FOBT Sigmoideskopi Kolonoskopi	Her yıl 5 yılda bir 10 yılda bir	40
Kanser için yüksek ailevi risk	Kolonoskopi	5 yılda bir	40

FAB: ailesel adenomatöz polipozis; FOBT: gaytada gizli kan testi; HNPCC: herediter nonpolipozis kolorektal kanser. Uptodate'den alınmıştır (87).

2.3.2.9 Kimyasal Korunma

Adenomatöz polip ve kolorektal kanserlerden primer ve sekonder korunma için pek çok kimyasal madde, ilaç veya besin değerlendirmeye alınmıştır. Randomize bir çalışmada diyete kalsiyum eklenmesinin bir yıl gibi kısa bir süre sonra kolorektal adenoma sıklığında %15 azalma sağladığı gösterilmiştir (68). Bu gözlem kalsiyumun safra asitlerinin tümör oluşturucu etkisini engellemesine bağlı olabilir. Sürekli olarak aspirin veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların alınması kolorektal kanser gelişimi riskinde nisbi bir azalmaya neden olur. Bu etki olasılıkla siklooksijenaz enziminin inhibisyonuna bağlıdır. Randomize çalışmalarda aspirinin adenoma oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak tedavi dozu ve süresi belirlenmemiştir (105). Ailesel adenomatöz polipozisi bulunan hastalarda sürekli olarak NSAİ veya siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin kullanılmasının polip yükünü azalttığı gösterilmiştir (79,106). Bir çok olgu kontrol ve gurup

çalışmasında folik asidin kolon kanserini önlediği gösterilmiştir (67). Hormon replasman tedavisi de kolorektal kanser riskini azaltır, ancak trombojenik yan etkileri bu yararlarını gölgelemektedir (107). Vitamin veya antioksidanların kolrektal kanser riskini azalttığına dair güvenilir veriler yoktur (108).

2.4 Folat Metabolizması

Folat suda eriyen bir B vitamini olup taze meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunmaktadır. Folat eksikliğinin karsinogenezde rol oynadığı uzun süredir bilinmektedir. Eksikliğinin potansiyel olarak iki mekanizma üzerinden kanser riskini arttırdığı gösterilmiştir: Birincisi, DNA'ya urasil eklenmesini engelleyerek kromozomal kırıkların ve mutasyonların oluşmasına neden olur. İkincisi ise aberan DNA metilasyonuna neden olarak protoonkogen ve tümör süpresör genlerin aktivitelerini etkiler (109,110,111).

Karsinogenezis, sadece folatın alım eksikliği neticesinde oluşmayıp aynı zamanda metabolizmasında rol oynayan genlerin polimorfizmi sonucuda da meydana gelmektedir. Folatın metabolik yolağında birçok genetik polimorfizmler bulunmakla birlikte, 5-10 metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni şimdiye kadar üzerinde en çok araştırma yapılan gen ailesidir (112).

B vitaminlerinden biri olan folik asit ve vitamin B12, gen ekspresyonu ve DNA konformasyonunu belirleyen DNA'daki metilasyon paternlerinin devamlılığında metiyonin ve S-adenozil L-metiyoninden (SAM) sentezi için gereklidir. Memeliler folik asidi denovo sentezleyemez, ya diyetten alır veya barsakta mikroorganizmaların parçalaması ile elde edilir (109). DNA metilasyonu, insanlarda replikasyondan sonra temel epigenetik modifikasyondur (111). DNA (sitozin-5)-metiltransferaz (DNMT), S-adenozil L-metiyoninden (SAM) daha yüksek ökaryot DNA genomunun CpG dinükleotid sekansına ait sitozindeki C5'e metil grubunu transfer etmektedir (112-114). Folik asit veya 5-metiltetrahidrofolat, homosisteinden metiyonine

metabolik transformasyonda kofaktördür. Metiyonin, 5-metiltetrahidrofolat (metil THF) dan, homosistein metiltransferaz aracılığıyla katalizlenen reaksiyonla homosisteinden oluşmaktadır. Bu reaksiyonda 5-metil THF hem kofaktör hem substrat olarak rol almaktadır. 5,10 Metilen tetrahidrofolat (metilen-THF), metil THF'ye reduksiyonunda, DNA sentezi için dTMP'den dUMP dönüşümünde metil vericidir. Metil THF, metiyonin sentezi için primer metil vericisidir ve 5,10-metilentetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) ile katalizlenmektedir. Yani, metiyonin, DNA'da sitozin metilasyonunu da içeren 100'den fazla biyokimyasal reaksiyonda temel metil vericisi olan SAM'a metabolize olmaktadır. Yeni kanser tanısı alanlarda ve daha önemlisi sağlıklı bireylerde metilasyon paternleri ve folat statusu arasında ilişki saptanması, folatın DNA metilasyonunu modifiye etmesi ve riski değiştirmesine dair daha güçlü kanıt sağlamaktadır. Ancak, tümör gelişimi süresince DNA hipermetilasyonunun olabileceğine ilişkin kanıtlar artmaktadır (115). Folat eksikliği ise DNA hipometilasyonu ile sonuçlanır. Epidemiyolojik çalışmalar folik asidin gastrointestinal (Gİ) kanserlere karşı koruyucu rol aldığını göstermektedir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve metiyonin sentaz (MS) folat metabolizmasında rol almaktadır ve DNA metilasyonunu etkilediği düşünülmektedir. MTHFR oldukça polimorfiktir. İki yaygın MTHFR polimorfizmi, 677CT (veya 677T) ve 1298C dir. İnsan GI kanser gelişim sürecinde, varyant genotipler MTHFR enzim aktivitesinde azalma ve aberran metilasyon gibi daha düşük plazma folat seviyesi ile sonuçlanmaktadır (109,110).

2.4.1 Alkol, Sıgara Kullanımı ve Folat Statusu

Alkol birkaç yolla folat deplesyonuna neden olur; alkol kullanımı barsaklardan folat emiliminde azalmaya neden olabilir, bunun yanında folat taşıyıcısı ekspresyonunu azaltması sonucu hücre içine folat alımı azalır. Alkol folatın böbreklerden tutulumunu engeller. etenol metabolizması sonucu ortaya çıkan asetaldehit direk folatı ve folat metabolitlerini yıkıma uğratır (90,116). Alkol

kolon kanseri (117), meme kanseri (118) ve hepatosellüler kanser (119) riskini modifiye eden MTHFR polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında alkol folat metabolizması üzerine etkileriyle pankreas kanseri riskini arttırır (120) ve bağımsız bir kolorektal kanser risk faktörüdür (60). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada normal folat içerikli besinlerle beslenen ratlara alkol verilerek takip edilmiş. İntrakolonik asetaldehit düzeylerinin arttığı ve kolonik mukozada folat seviyelerinin belirgin azaldığı gösterilmiştir (121).

Sigara metil gurup formasyonunu bozarak kobalamin metabolizmasını engellemektedir. Tüm bu etkilerden dolayı sigara ve alkol kullanımı MTHFR polimorfizmlerinin karsinojen etkilerini arttırabilir. Birçok çalışmada sigara içiciliği ile etkileşen MTHFR polimorfizmi kardiyovasküler hastalık (122,123), kolon (124), mide (57) ve mesane (119) kanserinde artmış risk ile sonuçlanmıştır.

2.4.2 Karsinogenezde Anormal DNA Metilasyonunun Rolü

DNA metilasyon yoluyla DNA'nın epigenetik modifikasyonunun, gen ekspresyonunun supresyonu ve genomik stabilitenin artırılmasını da içeren birçok fonksiyonel role sahip olduğu gösterilmiştir. (125,126). DNA molekülünde spesifik yerlerde metillenen genler ya kopyalanmamıştır ya da azalmış hızda kopyalanmıştır. Bu yolla, yer spesifik DNA metilasyonu gen ekspresyonunu kontrol eder. Bununla tutarlı olarak birçok gözlem DNA'nın normal paternlerindeki aberrrasyonların kanser gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (13). DNA metilasyonundaki değişiklik veya bozulmalar malign transformasyonu artırmaktadır. Önceki veriler anormal DNA metilasyonunun karsinogenezde ana rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. DNA metilasyon durumu orta derece azalmış folat statusunun fonksiyonel göstergesi olarak kullanılabilir ve folat alımına DNA metilasyon cevabı izlendiğinde, kromozom kırılması ve DNA hipometilasyonunun önlenmesinde folik asit kritik rol oynadığı görülmüştür (128-130). Aberran DNA

metilasyonunun karsinogenezde ana rol oynadığına ilişkin kanıtlar mevcuttur (131).

Folat kaynaklı birli karbon grupları, de-novo nükleotid primidinleri, timidilat ve pürin sentezi için temeldir (119). DNA'daki sitozinin metilasyonunu da içeren biyokimyasal reaksiyonların çoğunda SAM temel metil vericisidir. Çoğu çalışmada diyetteki metil gruplarını kısıtlayarak DNA metilasyonunun modifiye edilebileceği gösterilmiştir (132-134). Bir kemirici modelinde, metil kusurlu diyet (kombine metiyonin, kolin ve folat eksikliği) SAM'ın doku konsantrasyonunu azaltmakta ve karaciğerde DNA hipometilasyonuna neden olmaktadır (133). Eğer folatın başlıca dolaşan formu olan 5-metil THF seviyesi, folat eksikliği durumunda azalırsa, SAM azalmakta ve hızla DNA'daki sitozinin metilasyonunda azalmaya neden olmaktadır. İnsan kan hücrelerinde yapılan güncel çalışmalar; folat eksikliğinin DNA hipometilasyonu, DNA'nın urasille yanlış birleşmesi ve kromozom hasarı ile sonuçlandığını göstermiştir (129).

Hücre kültürü ve sıçan modellerini kullanarak yapılan çalışmalarda folat ve/veya metil eksikliğinin metilasyonu değiştirdiği gösterilmiştir (134). Folat eksikliği tek başına DNA hipometilasyonuna neden olabilir. Folik asitten fakir diyetle beslenen sıçanlarda 4 hafta sonra normal beslenen sıçanlara göre hipometillenmiş DNA saptanmıştır (135). Bu yüzden çoğu mekanistik çalışmalar bugüne kadar DNA metilasyonu, DNA bütünlüğünde bozulma ve DNA onarımında bozulmadaki değişikliklerin üzerinde durmaktadır. Sonuç olarak uzun periyodlarla devam eden folat eksikliğinin DNA hipometilasyonuna neden olduğu gözlenmiştir (136).

2.4.3 Folik Asit ve Karsinogenez

Folat eksikliği, DNA hipometilasyonu, uygunsuz protoonkogen aktivasyonu ve malign transformasyona yol açmaktadır. Doku (137) ve kanda (138,139) DNA metilasyonu ve folat durumu arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla

yapılan çalışmalarda, Plazma folik asit seviyesi, hipometilasyon gösterenlerde normal metilasyon gösterenlere göre daha düşük olduğu saptanmış (138). N-etil-N-nitro-N-nitrozoguanidin (ENNG), gastrik karsinogenezi önlemek için folik asitin rolünü tespit etmek amacıyla yapılan çalışmada kontrol grubuna göre folik asitle tedavi edilen grupta gastrik kanser gelişme riskinin belirgin olarak azaldığı tesbit edilmiştir. Bulgular insan mide kanseri oluşumunda protoonkogenlerin hipometilasyonunu öngörmektedir. Folat belki de atrofik gastritin prekanseröz gastrik lezyonlara dönüşümünü önlemek için kullanılabilir (138).

Epidemiyolojik çalışmalar ısrarla folat alımı ve/veya seviyesi ile kolorektal karsinom sıklığı ve net olmayarak adenomlarla ters ilişki göstermektedir. Uzun dönem ekzojen folat alımının diyet folat alımına göre daha yararlı olduğu görünmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışma diyet folat alımı ile kolorektal kanser alımı arasında ters ilişki olduğunu bildirmiştir (140-145). Birçok anket bazlı insan çalışmalarında folat alımı ile kolorektal kanser insidansı arasında ters ilişki bulunmuştur (143,144). Ülseratif kolitli hastalara folat verilmesi neoplazi gelişimini önlemektedir (146). Farklı olarak, kolonda polibi olan hastaların biyopsi örneklerinde folat konsantrasyonu, serum ve kırmızı hücre folat konsantrasyonları ile anlamlı korele saptanmıştır (147).

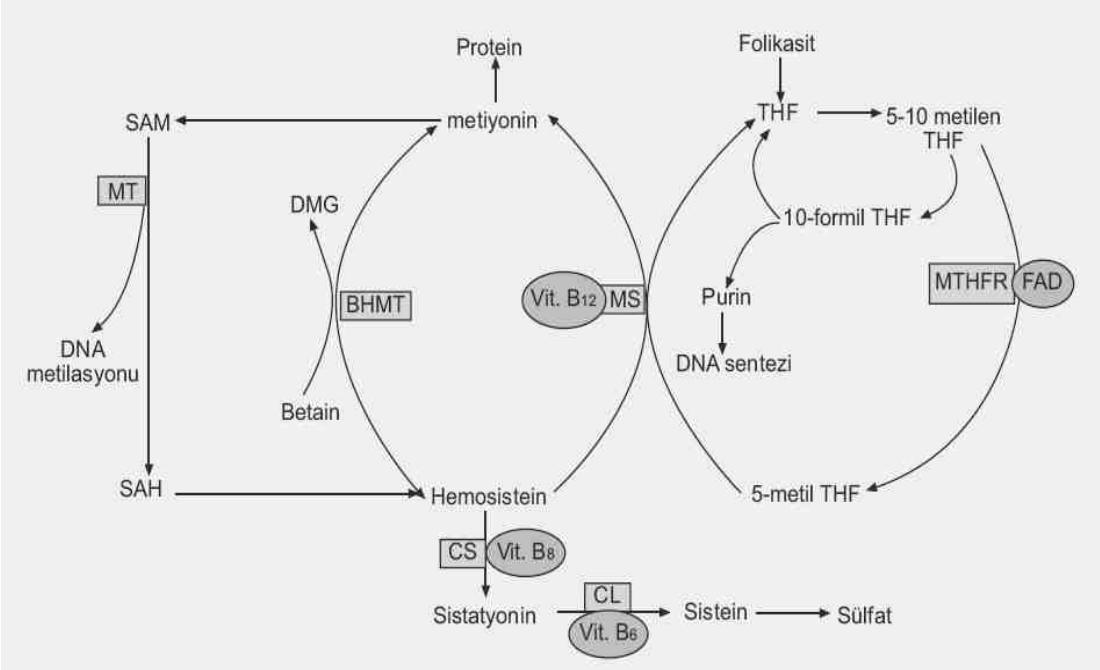
Serum folat düzeyi kolorektal kanser insidansı ile ters ilişkilidir ve plazma ve kırmızı kan hücresi folat seviyesi normal bireylere göre kolorektal kanserli hastalarda daha düşüktür (148). Kim's grubu (Song ve ark.) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, diyet folat alımına müdahale edilerek intestinal polip gelişimi üzerine etkisi araştırılmış ve sonuçta serum folat konsantrasyonları, ileal polip sayısı ile doğru orantılı bulunmuştur. Bu veriler epidemiyolojik çalışmalarda genel olarak intestinal tümör gelişiminde folatın rolü olduğunu desteklemektedir (149).

Pankreas kanseri ile meyve sebzeden fakir beslenme arasında ilişki bulunmuştur. İki prospektif çalışmada düşük folat alımı ve düşük serum folat seviyeleri ile pankreas kanseri ilişkili bulunmuştur (116). Farelerden elde

edilen bulgular metil gurup metabolizmasının bozulması ile pankreas hastalıklarının ilişkili olduğunu göstermiştir. Fare pankreası yüksek folat seviyesi ve folat metabolizma ürünleri içermektedir, Folatdan eksik diyetle beslenildiğinde, SAM'ın homosisteine oranı önemli derecede azalmakta ve hücrelerdeki metilasyon reaksiyonları aksamaktadır (150).

2.4.4 Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Yapısı ve Görevi

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir (151,152). İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar (152). MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı [5,10-metilen Tetrahidrofolat (THF)] irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür (Şekil 2.2). 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır (151). MTHFR geninde meydana gelen mutasyonlar (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (153). MTHFR geninde görülen mutasyonlar, enzimde inaktivasyona neden olarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur (154). MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği açıklanmıştır. Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferal nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme, tromboz gibi klinik özellikler görülür (151).



Şekil 2.2 Homosistein'in transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları.

(MTHFR: metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz CS: Sistatyonin β sentetaz, CL: Sistatyonin γ liyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz SAM: S-adenozilmetiyonin, SAH: S-adenozilhomosistein THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilglisin) Fang (121) ve ark'dan alınmışıtır.

Kanser gelişme riski ile MTHFR polimorfizmleri arasındaki ilişki folat alımı ile modüle edilebilir. Folat alımı yeterli olursa MTHFR polimorfizmine rağmen kanser gelişme riski artmayabilir hatta azalabilir. Alım yetersiz olduğunda metil döner sunumu ve DNA sentezinde aksamalar meydana gelir (121). İnsan ve fare MTHFR geni üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda MTHFR geninde 15 farklı mutasyon belirlenmiştir. En sık C677T ve A1298C mutasyonları görülmektedir. Bu mutasyonlardan, vasküler hastalık, nöral tüp defektleri, kolon kanseri ile yakından ilişkili olduğu açıklanan C677T polimorfizmi, enzimin katalitik bölgesinde, özellikle nöral tüp defektlerinde etkili olan A1298C polimorfizmi ise enzimin regülatör bölgesinde ortaya çıkmaktadır (156). MTHFR polimorfizminin artmış özefagus kanseri (156), mide kanseri (157), meme kanseri (158), hepatoselluler kanser (159), mesane kanseri (160), sessiz prostat kanseri (161) ve servikal neoplaziye

(162) yol açtığı bildirilmiştir. Zıt olarak, MTHFR polimorfizmi azalmış kolon kanseri (163-165), lösemi (166), lenfoma (167) ve aşırı agresif prostat kanser (161) riski ile ilişkilidir.

2.4.4.1 Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni C677T Polimorfizmi

C677T polimorfizmi, MTHFR proteinin N-terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir (155). MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon, genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur. mutasyon sonucu MTHFR aktivitesi azalır ve 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya neden olur. Bunun sonucu olarak da homosisteinin metiyonine dönüşememesi nedeniyle plazma homosistein seviyesinde artmaya olur (168). MTHFR'nin C677T polimorfizminde, CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir. Homozigot normal (CC), Heterozigot (CT) ve homozigot (TT) polimorfizmlerde MTHFR aktivitesi sırasıyla, %100, %65 ve %30 olarak bildirilmektedir. Toplumda görülme sıklıkları ise sırasıyla %50-60, %30-40 ve %10 olarak bildirlmiştir (169). Türkiye'de yapılan bir çalışmada homozigot mutasyon oranı %5, heterozigot mutasyon oranı %35 olarak bildirilmiştir (170). MTHFR C677T polimorfizm sıklığı ırka ve coğrafik bölgeye göre büyük değişiklik gösterir, homozigot mutasyon oranı ABD'de siyah popülasyonda ve Güney Amerika'da %1 iken Avrupa'daki toplumlarda Kuzey Amerika ve Avusturalya da %6-20'dir. Avrupada kuzeyden güneye doğru gidildikçe görülme sıklığı artar (151). MTHFR'nin C677T polimorfizminin; meme, kolon, mide, özofagus, pankreas, endometrial kanser, akut lösemiler gibi malign hastalıklarda ve kardiyovasküler hastalıklar, nöral tüp kusurları, inme gibi hastalıklarda bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (156-160). MTHFR polimorfizminden kaynaklanan azalan enzim aktivitesi, tümör süpressör genlerin stabilitesini ve

hipometilasyonunu etkiler (111). Bir kısım araştırmalarda TT genotipli kişilerde akut lösemi, kolorektal ve akciğer kanserlerine yakalanma riskini azaldığı, endometrium kanserine ise yakalanma riskinin arttığı ileri sürülmüştür. TT allelinin, muhtemelen yeterli folat alımı ile bireylerde timin ve pürin sentezi için artan 5,10 metilentetrahidrofolat düzeyi oluşturarak kolorektal kanser riskini azalttığı ileri sürülmektedir (163,164).

2.4.4.2 Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni A1298C Polimorfizmi

MTHFR geninde belirlenen başka bir mutasyon da, enzimi kodlayan genin 7. ekzondaki 1298. nükleotid olan A(Adenin)'in→C (Sitozin)'e değişimi sonucu, MTHFR proteinindeki Glutamin'in→ Alanin'e değişimine neden olan nokta mutasyonudur ve enzimin C-uç regülatör bölgesinde etkilidir. Bu mutasyonda da diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalır. Homozigot (CC) polimorfizminin MTHFR aktivitesi %60 civarındadır. Homozigot (CC) polimorfizminin toplumda görülme sıklığı %6-12 kadardır (155). Zeybek ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada CC polimorfizmi %6 olarak tesbit edilmiştir (170). MTHFR A1298C polimorfizminin enzim aktivitesini, serum homosistein seviyesini ve serum folat kansantrasyonunu etkilediği tesbit edilmiş. Ama MTHFR C677T ye nisbeten etkisinin daha az olduğu vurgulanmıştır. MTHFR A1298C polimorfizmi ile mide ve pankreas kanserleri arasında ilişki bulunmuştur. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmada pankreas kanseri için artmış risk saptanırken tek başına MTHFR A1298C polimorfizmi risk artışına neden olmamıştır (150).

2.4.5 Timidilat sentetaz (TS)

Timidilat sentetaz (TS), 2. Kromazomda (18p11)'de lokalize deoksiüridin monofasfatın (d UMP) deoksitimidin monofosfata (d TMP) 5-10 metilen-THF

aracılığıyla metilasyonunu katalize eder. Bu reaksiyon DNA sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır ve folat metabolizmasındaki önemli bir enzimdir. Bu reaksiyon DNA sentezi için gerekli hücredeki timidinin denova kaynağıdır. TS eksikliği kromazom kırıkları ve DNA da frajil bölgelerin oluşması ile sonuçlanır ve kanser gelişmesine yatkınlık oluşturur (171). TS gen bölgesinde üç polimorfizm haritalanmıştır.; TSER, TSER 3R G>C, TS 1494 del6, TS polimorfizmleri, TS ekspresyonu ve TS mRNA stabilitesini değiştirir. Birçok çalışmada TS polimorfizmlerinin kolorektal kanser riskini etkilediği rapor edilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, TS'ın üç polimorfizminin birlikte etkisi değerlendirilmemiştir (172,173). TS polimorfizmleri ile deoksinükleotid trifosfat sentezinin aksaması sonucu DNA replikasyon hataları artar ve genomik instabilite gelişir. Bunun sonucunda tümör, invaziv kansere progresyon geliştirebilir ve metastatik hastalığa ilerleyebilir. Karen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da fonksiyonel TS polimorfizmlerinin etkilerinin ileri evre kolorektal kanserler de karsinogenezde rol oynayabileceği vurgulanmıştır (171).

TS geninin 5'UTR bölgesi, 28 bp tekrarlayıcı bölgeler olan düzenleyici elemanlar içerir. Çift ya da üçlü tekrarlar en yaygın bulunan tekrar bölgeleridir ve gen ekspresyonu ile ilişkilidir. Dörtlü, beşli ve dokuzlu tekrar bölgeleri tesbit edilmiştir (174). TSER polimorfimi tekrar sayısı ve sıklığı farklı etnik guruplar arasında farklılık gösterir. Çin'lilerde TSER 3R allel sıklığının Güney Asya'dan daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (175). Türk populasyonunda yapılan bir çalışmada, TSER polimorfizmi; 2R/2R alleli %17,6, 2R/3R alleli %48,8 ve 3R/3R alleli %33,6 sıklığında tespit edilmiştir (176). Son çalışmalar TSER polimorfizmlerinin serum folat ve homosistein düzeylerini etkilediğini göstermiştir. İnvitro çalışmalarda elde edilen verilere bakıldığında 3R alelleri artmış TS mRNA ekspresyonunu gösterir. 3R/3R homozigot bireyler 2R/2R homozigot bireylerle karşılaştırıldığın da daha yüksek TS mRNA seviyelerine sahiptirler (175). TSER polimorfizmlerinin mide ve kolorektal kanserlerlerde yüksek risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır (175,178). Bir başka çalışmada TS 3R/3R polimorfizmi TS 2R/2R ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri için 2-5 kat artmış risk tesbit edilmiş (120). Wang ve arkadaşları pankreas kanserli

hastalar üzerinde yaptığı çalışmada TS genotipleri ile MTHFR varyant genotipleri arasında belirgin ilişkiyi ortaya koymuştur (172). TSER 2R/3R ve 3R/3R genotipleri, 2R/2R genotipiyle karşılaştırıldığında erişkin ALL'ye karşı koruyucu olduğu tesbit edilmiştir. Başka bir çalışmada TSER 2R alellinin en az birisinie sahip olanlarda malign lenfoma riskinin önemli derecede artmış olduğu gösterilmiştir (171).

Rs 16430 nispeten yeni tespit edilen bir polimorfizmdir. TS geninin 3'UTR bölgesinde tanımlanmıştır (TS 3'UTR 6bp). TS mRNA ekspresyon ve stabilizasyonunda görevlidir. Eldeki verilere göre TS 3'UTR polimorfizmleri ile kanser riski arasındaki ilişki net değildir. TS 3'UTR polimorfizmi ile baş-boyun yassı hücreli ve akciğer kanserleri arasında ilişki tesbit edilmiştir. Bunun yanında bazı çalışmalarda TSER 3R ve TS 3'UTR 0bp alelleri ile ağız kavitesi ve baş-boyun yassı hücreli kanserleri arasında düşük risk saptanmış ve kötü progresyona karşı koruyucu olduğu raporlanmıştır (173,175). Çin'de TS 3'UTR polimorfizmi ile gastrik kanser, özellikle non-kardiyak mide kanseri gelişme riski yüksek bulunmuştur. TSER ve TS 3'UTR 6bp alelleri ile Güney Çin populasyonunda mide kanseri için yüksek risk tesbit edilmiştir (175). Graz ve arkadaşları TS 3'UTR 6bp/0bp genotipinin, 6bp/6bp genotipiyle karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek mide kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu ilişki diğer çalışmalarda gösterilememiştir. Özel olarak 6bp/6bp genotipi 0bp/0bp genotipiyle karşılaştırıldığında, 1,96 kat mide kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur (177). Hubner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TS 1494 del 6 varyantlarına sahip homozigot bireylerde azalmış kolorektal adenom riski tespit edilmiş (173). Daha ileri bir çalışmada TS 1494 del 6 genotipi ve kolorektal kanser riski değerlendirilmiş ve delesyona uğramış homozigot kadınlarda kolorektal kanser riskinin azaldığı ortaya koyulmuştur (178).

TS 5'UTR G>C polimorfizmi ile önemsiz derecede artmış kolorektal adenom gelişme riskini gösterilmiştir (173). Çin populasyonunda TS 5'UTR G>C polimorfizmi ile artmış pankreas kanseri riski saptanmıştır (175).

TS genotipleri ile mide kanserli hastaların, 5FU içeren kemoterapiye cevabını ve neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda yaşam süresi üzerine etkisini değerlendirmiş. Sonuçlara bakıldığında neoadjuvan KT alan TS 3R/3R homozigot polimorfizme sahip hastalarda istatistiksel olarak anlamlı kötü prognoz gözlenmiş. Gastrik kanserli postoperatif KT alan TS 2R/2R ve 2R/3R polimorfizmine sahip hastalarda ise uzamış yaşam süresi ortaya konulmuştur (177). TSER polimorfizminin mide kanseri riskinde önemli bir etkisinin saptanmamasına rağmen TSER 2R ve TS 3'UTR 6bp alelleri birlikte mide kanseri riski ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (175). TSER ve TS 3'UTR polimorfizmleri arasındaki çapraz ilişkiyi saptamak üzere TS 3'UTR ve TSER varyant alelleri kombine değerlendirildiğinde nonkardiya mide kanseri yüksek riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TS 3'UTR 6bp/6bp genotipi ve 3 ya da 4 varyant allelin kombine genotipleri özellikle nonkardiya mide kanseri riskinde artışla birliktedir. Ancak bu artmış risk kardiya mide kanserlerinde gözlenmemiştir. Bulgular midenin farklı bölgelerinde mide kanserine genetik yatkınlığın farklı olabileceğini düşündürür niteliktedir (175,177). Bir başka çalışma, 5-FU temelli adjuvan KT alan kolorektal kanseri olan ve delesyona uğramış alel açısından homozigot ya da heterozigot hastaların TS inhibisyonuna duyarlılığın arttığı ve yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir (179). Kombine TSER, TSER 3R G>C polimorfizmleri beraberliği ile kolorektal kanser riskinin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildir (178).

2.4.5 Metilentetrahidrofolat Dehidrogenaz (MTHFD)

MTHFD 14. kromozomda (14q24) lokalize folat ve homosistein metabolizmasında rol oynayan önemli bir enzimdir. Folat metabolizmasında gerekli olan 5-10 metilen tetrahidrofolat havuzunu sağlamakla görevlidir. MTHFD tek nükleotid polimorfizmleri serum folik asit seviyelerinde azalma ve serum homosistein seviyelerinde artma ile ilişkilidir. Ailesel konjenital kalp

hastalığı olanlarda düşük serum folat ve hiperhomsisteinemi rapor edilmiştir (179).

Potansiyel olarak iki tek nükleotid polimorfizmi; MTHFD G1958A ve MTHFD T401C'dir. Her iki polimorfizm insanlarda daha çok konjenital defektlerde çalışılmıştır (180). MTHFD polimorfizmi ile meme kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser riski raporlanmıştır (181,182). MTHFD polimorfizmi ile metotreksat tedavisine ALL duyarlılığı ile ilişki ortaya konulmuştur (183). Pankreas kanseri için eldeki veriler yeterli değildir. MTHFD genetik varyantları, plazma homosistein düzeyleriyle ilişkilidir ve mide kanseri için artmış risk ile ilişkili olabilir. bu durum MTHFR genotipiyle modüle edilebilir. MTHFD 1958AA ve MTHFD 401CC varyant genotipleriyle yüksek mide kanseri riski saptanmıştır. Her iki genotip birlikte değerlendirildiğinde, MTHFD 1958AA genotipi, MTHFD 401 TT/CT genotipiyle karşılaştırıldığında mide kanseri için 2,6 kat fazla risk saptanmıştır (184). Bir başka çalışmada gastrik kanser riski açısından MTHFD 1958 AA ve MTHFD 401TT arasındaki ilişki MTHFR 677 CT/TT taşıyanlardan daha belirgin olduğu saptanmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada MTHFD'nin her iki polimorfizmi ile yüksek gastrik kanser riski gösterilmiş ve buna ek olarak özellikle erkek, sigara içen, alkol kullanmayan ve plazma homosisteini yüksek olan subgurubda bu riskin en yüksek olduğu ortaya konulmuştur (179).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2007-2009 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış veya takip edilmekte olan histolojik olarak mide, kolorektal ve pankreas kanseri tanısı konulan sırasıyla 31, 30, 30 hasta dahil edildi. Hastalar 30 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 138-4060 sayılı izin alınmış (Ek 1) ve Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.1. OLGULAR

Çalışmaya; mide kanseri (MK) (Grup 1) tanısı almış 13 kadın 18 erkek, Kolorektal kanser (KRK) (Grup 2) tanısı almış 10 kadın 20 erkek ve pankreas kanseri (PK) (Grup 3) tanısı almış 11 kadın 19 erkek toplam 91 kişi dahil edildi. Gastrointestinal sistemi bir bütün halinde değerlendirmek üzere gastrointestinal kanser (GK) (Grup 4) 91 hastayı içine alacak şekilde ayrıca guruplandırıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

a. 18–85 yaş arasında olmak
b. Histolojik olarak MK, KRK veya PK tanısı almak
c. İlave morbid hastalığı (malignite vs.) olmamak
d. Çalışma öncesi hastaların yazılı onam formu vermesi

Buna ek olarak kontrol grubu (Grup 5) olarak, 18 yaş ve üzerinde, herhangi bir sistemik hastalık veya öyküsü bulunmayan 20 kadın 10 erkek toplam 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamızda olgu ve kontrol gruplarında, Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), timidilat sentetaz (TS), ve metilentetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD) gen polimorfizmleri bakılması amaçlanmıştır. Hastaların kan örneklerinden serum B12 vitamini, folat düzeyi ve plazma homosistein düzeyi bakılması planlanmıştır. Ayrıca, olguların sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları değerlendirilmiştir.

3.2. KAN ÖRNEKLERİ

Her hasta ve kontrol olgusundan iki adet EDTA (Ethylene diamine tetra acetate)'lı tüpe 5 ml periferik kan örneği alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra genetik değerlendirme yapılmak üzere laboratuvara gönderilmiştir.

3.3. GENETİK DEĞERLENDİRME

3.3.1 MTHFR Geni C677T ve A1298C Mutasyonlarının Belirlenmesi

3.3.1.1 DNA İzolasyonu ve Kantitasyonu

DNA (Deoksiribonükleik asit) eldesi standart tuz ekstraksiyonu yöntemi ile yapılmış olup basamakları aşağıda belirtildiği şekildedir (181).

- 5 ml periferik kan 14 ml'lik santrifüj tüpüne aktarılır ve 2500 rpm'de 20 dk santrifüje edilir.
- Serum atılıp üzerine 13 ml'ye kadar steril dH_2O (distile su) eklenir, vorteksle karıştırılır ve 60 dakika buz üzerinde bekletilir.
- 1500 rpm'de 20 dk santrifüj edilir.

- Süpernatan atılıp pelet üzerine 13 ml'ye kadar steril dH_2O eklenir, vorteksle karıştırılır ve 15 dakika buz üzerinde bekletilir.
- 1500 rpm'de 20 dk santrifüj edilir.
- Süpernatan atılıp pelet üzerine 5 ml'ye kadar 1XSTE eklenip vorteksle karıştırılır ve 1500 rpm'de 20 dk santrifüje edilir.
- Süpernatan atılıp pelet üzerine 4.5 ml'ye kadar 1XSTE eklenip vorteksle karıştırılır. Daha sonra karışımın üzerine 500 μl %10 SDS ve 12.5 μl Proteinaz K (20 μg /μl) eklenip yavaşça karıştırılır ve bir gece 37^0C'de inkübe edilir.
- Karışım üzerine 1 ml doymuş NaCl (sodyum klorür) (5.6 M) eklenip 15 saniye kuvvetlice karıştırılır ve 2500 rpm'de 15 dk santrifüje edilir.
- Süpernatan temiz bir tüpe aktarılır ve üzerine iki katı hacimde saf etanol eklenip DNA'nın presipite olması beklenir.
- Presipite olan DNA 1.5 ml ependorf tüpe aktarılır. Tüpe 1.5 ml'ye kadar saf etanol eklenip 13000 rpm'de 10 dk santrifüje edilir.
- Süpernatan atılıp pelet üzerine 1 ml'ye kadar %70 etanol eklenip pelet kaldırılır ve 13000 rpm'de 10 dk santrifüje edilir.
- Süpernatan atılıp pelet kurutulur (yaklaşık 20 dakika).
- Kuruma işleminden sonra pelet üzerine 500 μl dH_2O eklenip DNA'nın çözülmesi için 37^0C etüve kaldırılır ve bir gece inkübe edilir.
- Çözülen DNA -20^0C derin dondurucuya kaldırılır.

Elde edilen DNA'nın miktar ve saflığı spektrofotometrik ölçüm ile yapılmıştır.

- DNA örneğinden 20 mikrolitre alınıp quartz tüp içinde distile su ile hacmi 500 μl'ye tamamlanır, iyice karıştırılır.

- Spektrofotometrenin ayarı yapıldıktan sonra küvet içindeki karışımın 260 ve 280 nm'deki optik dansite değerleri ölçülür.
- 260 ve 280 nm'deki optik dansite değerlerinin oranı hesaplanarak DNA'nın saflığı belirlenir.
- Aşağıdaki formül kullanılarak elde edilen DNA'nın konsantrasyonu ve miktarı belirlenir.

$$\text{Konsantrasyon (mgr/mL)} = \frac{\text{okunan optik dansite değeri x 0,05 x 25}}{\text{(sulandırma katsayısı)}}$$

3.3.1.2 MTHFR Geni C677T Mutasyonunun Belirlenmesi

3.3.1.2.1 PCR (Polymerase Chain Reaction)

0.1 mikrogram DNA, 10 pikomol primer 1, 10 pikomol primer 2, 2 mM $MgCl_2$ (Magnezyum klorür), 50 mM KCl (Potasyum klorür), 10 mM Tris-HCl (Hidroklorik asit), 0.2 mM dATP (Adenozin tri fosfat), 0.2 mM dCTP (Sitozin tri fosfat), 0.2 mM dGTP (Guanozin tri fosfat), 0.2 mM dTTP (Timin tri fosfat) ve 1 ünite Taq polimeraz, toplam 20 mikrolitre hacim içinde 0.2 ml'lik mikrofüj tüpünde karıştırılıp üzeri mineral yağı ile kaplandıktan sonra aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR gerçekleştirilmiştir (182).

Başlangıç denatürasyonu	94^0C, 5 dakika
Denatürasyon	94^0C, 30 saniye
Annealing	63^0C, 30 saniye
Extention	72^0C, 1 dakika
(35 kez tekrar)	
Son extension	72^0C, 5 dakika

3.3.1.2.2 Enzimle Kesim

PCR ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, toplam 11 mikrolitre hacim içinde 1 ünite HinfI restriksiyon enzimi ile 37^0C'de bir gece inkübe edilerek kesim reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (182).

3.3.1.2.2.1 Jel elektroforezi ve görüntüleme

Kesim ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, 2 μl yükleme tamponu ile karıştırılıp bu karışımın 10 μl'si %2 agaroz jele yüklenip 70 V'da 1 saat elektroforez uygulanmış ve elektroforez sonrasında jel uv transilüminatörde görüntülenmiştir.

3.3.1.3 MTHFR Geni A1298C Mutasyonunun Belirlenmesi

3.3.1.3.1 PCR

0.1 mikrogram DNA, 10 pikomol primer 1, 10 pikomol primer 2, 2 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 0.2 mM dATP, 0.2 mM dCTP, 0.2 mM dGTP, 0.2 mM dTTP ve 1 ünite Taq polimeraz, toplam 50 mikrolitre hacim içinde 0.2 ml'lik mikrofüj tüpünde karıştırılıp üzeri mineral yağı ile kaplandıktan sonra aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR gerçekleştirilmiştir (183).

Başlangıç denatürasyonu	94^0C, 7 dakika
Denatürasyon	94^0C, 30 saniye
Annealing	54^0C, 30 saniye
Extention	72^0C, 45 saniye
(35 kez tekrar)	
Son extension	72^0C, 10 dakika

3.3.1.3.2 Enzimle Kesim

PCR ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, toplam 11 mikrolitre hacim içinde 1 ünite MboII restriksiyon enzimi ile 37^0C'de bir gece inkübe edilerek kesim reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (183).

3.3.1.3.3 Jel Elektroforezi ve Görüntüleme

Kesim ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, 2 μl yükleme tamponu ile karıştırılıp bu karışımın 10 μl'si %2 agaroz jele yüklenip 90 V'da 1 saat elektroforez uygulanmış ve elektroforez sonrasında jel uv transilüminatörde görüntülenmiştir.

3.3.2 TS Geni 2R/3R Mutasyonunun Belirlenmesi

3.3.2.1 PCR

0.1 mikrogram DNA, 10 pikomol primer 1, 10 pikomol primer 2, 2 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 0.2 mM dATP, 0.2 mM dCTP, 0.2 mM dGTP, 0.2 mM dTTP ve 1 ünite Taq polimeraz, toplam 50 mikrolitre hacim içinde 0.2 ml'lik mikrofüj tüpünde karıştırılıp üzeri mineral yağı ile kaplandıktan sonra aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR gerçekleştirilmiştir (184).

Başlangıç denatürasyonu	94^0C, 7 dakika
Denatürasyon	94^0C, 30 saniye
Annealing	62^0C, 60 saniye
Extention	72^0C, 90 saniye
(35 kez tekrar)	
Son extension	72^0C, 10 dakika

3.3.2.2 Jel elektroforezi ve görüntüleme

PCR ürünlerinin 10 mikrolitresi, 2 μl yükleme tamponu ile karıştırılıp bu karışımın 10 μl'si %2 agaroz jele yüklenip 90 V'da 1 saat elektroforez uygulanmış ve elektroforez sonrasında jel uv transilüminatörde görüntülenmiştir.

3.3.2 MTHFD Geni T401C ve G1958A Mutasyonlarının Belirlenmesi

3.3.2.1 MTHFD Geni T401C Mutasyonunun Belirlenmesi

3.3.2.1.1 PCR

0.1 mikrogram DNA, 10 pikomol primer 1, 10 pikomol primer 2, 2 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 0.2 mM dATP, 0.2 mM dCTP, 0.2 mM dGTP, 0.2 mM dTTP ve 1 ünite Taq polimeraz, toplam 50 mikrolitre hacim içinde 0.2 ml'lik mikrofüj tüpünde karıştırılıp üzeri mineral yağı ile kaplandıktan sonra aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR gerçekleştirilmiştir (185).

Başlangıç denatürasyonu	95^0C, 5 dakika
Denatürasyon	95^0C, 30 saniye
Annealing	57^0C, 30 saniye
Extention	72^0C, 40 saniye
(35 kez tekrar)	
Son extension	72^0C, 10 dakika

3.3.2.1.2 Enzimle Kesim

PCR ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, toplam 11 mikrolitre hacim içinde 1 ünite BsmAI restriksiyon enzimi ile 37^0C'de bir gece inkübe edilerek kesim reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (185).

3.3.2.1.3 Jel Elektroforezi ve Görüntüleme

Kesim ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, 2 μl yükleme tamponu ile karıştırılıp bu karışımın 10 μl'si %2 agaroz jele yüklenip 90 V'da 1 saat elektroforez uygulanmış ve elektroforez sonrasında jel uv transilüminatörde görüntülenmiştir.

3.3.2.2 MTHFD Geni G1958A Mutasyonunun Belirlenmesi

3.3.2.2.1 PCR

0.1 mikrogram DNA, 10 pikomol primer 1, 10 pikomol primer 2, 2 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl, 0.2 mM dATP, 0.2 mM dCTP, 0.2 mM dGTP, 0.2 mM dTTP ve 1 ünite Taq polimeraz, toplam 50 mikrolitre hacim içinde 0.2 ml'lik mikrofüj tüpünde karıştırılıp üzeri mineral yağı ile kaplandıktan sonra aşağıdaki sıcaklık ve süreler kullanılarak PCR gerçekleştirilmiştir (185).

Başlangıç denatürasyonu	95^0C, 5 dakika
Denatürasyon	95^0C, 30 saniye
Annealing	57^0C, 30 saniye
Extention	72^0C, 40 saniye
(35 kez tekrar)	
Son extension	72^0C, 10 dakika

3.3.2.2.2 Enzimle Kesim

PCR ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, toplam 11 mikrolitre hacim içinde 1 ünite HpaII restriksiyon enzimi ile 37^0C'de bir gece inkübe edilerek kesim reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (185).

3.3.2.2.3 Jel Elektroforezi ve Görüntüleme

Kesim ürünlerinin her birinden 10 mikrolitresi, 2 μl yükleme tamponu ile karıştırılıp bu karışımın 10 μl'si %2 agaroz jele yüklenip 90 V'da 1 saat elektroforez uygulanmış ve elektroforez sonrasında jel uv transilüminatörde görüntülenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 11,5 istatistik paket yazılımı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak ölçümle belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında varyansların homojenliğine bakılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Gruplar arası farklılıkların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır,sayısal veriler için +- standart sapma oranı verilmiştir. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda histolojik olarak mide kanseri (MK- Grup 1), Kolorektal kanser (KRK - Grup 2) ve (PK – Grup 3) tanısı konulan sırasıyla 31, 30, 30 hasta dahil edildi. 91 hasta gastrointestinal kanseri olanlar (GK – Grup 4) adı altında ayrıca guruplandırıldı. Hasta gruplarının demografik incelemesinde; MK vakalarının 13'ü (%41,9) kadın 18'i (%58,1) erkek, KRK vakalarının 10'u (%33,3) kadın 20'si (%66,7) erkek, PK vakalarının 11'i (%36,7) kadın, 19'u (%63,3) erkek, toplamda hastaların 54'ü kadın (%44,6), 67'si (%55,4) erkekti. Hastaların yaşları sırasıyla, ortalama 64,9 (50-79), 68,3 (56-80), 64,9 (53-78) yaş arasında bulunmuştur. Kontrol grubu (KG) olarak, herhangi bir sistemik hastalığı veya malignite öyküsü bulunmayan 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubunda değerlendirmeye alınan 30 bireyin 20'si (%66,7) kadın ve 10'u (%33,3) erkekti. Kontrol grubundaki bireylerin yaşları 22–66 arasında değişmekle birlikte, ortalama yaş 64,4 olarak saptanmıştır. Guruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$). Cinsiyet açısından guruplar değerlendirildiğinde kontrol gurubundaki kadın fazlalığı hasta guruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. (P değeri 0,04), hasta gurupları kendi içinde karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. Bütün grupların sigara içimi ve alkol alımı açısından değerlendirilmesinde, aralarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Hastalar ve kontrol grubundaki bireylerin yaş ve cinsiyet özellikleri, alkol ve sigara alışkanlığını gösteren Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 MK, KRK, PK ve kontrol gruplarındaki (KG) bireylerin yaş ve cinsiyet özellikleri, alkol alımı ve sigara içme durumları.

	Yaş Ortalama	Cinsiyet (Kadın/Erkek)		Alkol Alımı		Sigara İçimi	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
K G	64,4	20/10	66,7/33,3	11	36,7	14	46,7
Grup 1	64,9	13/18	41,9/58,1	8	25,8	19	61,3
Grup 2	68,3	10/20	33,3/66,7	11	36,7	19	63,3
Grup 3	64,9	11/19	36,7/63,3	13	43,3	21	70,0
P Değeri	P>0,05		P= 0,04		P>0,05		P>0,05

Çalışmaya dahil edilen bireylerin kan örneklerinin biyokimyasal değerlendirilmesinde elde edilen bulgular aşağıda belirtilmiştir.

Folat düzeylerinin karşılaştırılmasında;

Kontrol grubunun ortalama folat düzeyi 7,19±2,72

Grup 1'in ortalama folat düzeyi 7,32±3,18

Grup 2'ün ortalama folat düzeyi 7,09±1,47

Grup 3'ün ortalama folat düzeyi 7,41±2,94 olarak bulundu. Olgu grupları (grup 1, grup2 ve grup 3), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum folat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0,05).

B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılmasında;

Kontrol grubunun ortalama B12 düzeyi 274,07±125,19

Grup 1'in ortalama B12 düzeyi 292,21±89,21

Grup 2'ün ortalama B12 düzeyi 218,56±103,76

Grup 3'ün ortalama B12 düzeyi 252,63±83,01 olarak bulundu. Gruplar arasında vitamin B12 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (P>0,05).

Homosistein düzeylerinin karşılaştırılmasında;

Kontrol grubunun ortalama homosistein düzeyi 12,66±5,43

Grup 1'in ortalama homosistein düzeyi 11,96±4,00

Grup 2'ün ortalama homosistein düzeyi 13,62±4,64

Grup 3'ün ortalama homosistein düzeyi 12,10±3,37 olarak bulundu. Gruplar arasında homosistein düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi(P>0,05).

Grupların **MTHFR C677T** gen polimorfizm analizi yapıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol grubunda 16 (%53,3) olguda CC, 10 (%33,3) olguda CT tespit edilirken 4 olguda (%13,3) TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 13 (%41,9) olguda CC, 15 (%48,4) olguda CT ve 3 (%9,7) olguda TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 17 (%56,7) olguda CC, 11 (%36,7) olguda CT ve 2 (%6,7) olguda TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 11 (%36,7) olguda CC, 16 (%53,3) olguda CT ve 3 (%10,0) olguda TT polimorfizmi tespit edildi.

Tüm gruplarda TT veri sayısının 5'ten küçük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Bu durumda TT ve CT gen polimorfizmi pozitif olarak kabul edilip normal grup olan CC ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubunda 16 (%53,3) olguda CC, 14 (%46,7) olguda CT-TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 13 (%41,9) olguda CC, 18 (%58,1) olguda CT-TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 17 (%56,7) olguda CC, 13 (%43,3) olguda CT-TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 11 (%36,7) olguda CC, 19 (%63,3) olguda CT-TT polimorfizmi tespit edildi.

Bütün gruplar arasında MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

Grupların **MTHFR A1298C** gen polimorfizm analizi yapıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol grubunda 19 (%63,3) olguda AA, 9 (%30,0) olguda AC ve 2 (%6,7) olguda CC polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 20 (%64,5)olguda AA, 9 (%29) olguda AC ve 2 (%6,5) olguda CC polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 10 (%33,3) olguda AA, 15 (%50,0) olguda AC ve 5 (%16,7) olguda CC polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 14 (%46,7) olguda AA, 14 (%46,7) olguda AC ve 2 (%6,7) olguda CC polimorfizmi tespit edildi.

Bazı gruplarda CC veri sayısının 5'ten küçük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Bu durumda CC ve AC gen polimorfizmi pozitif olarak kabul edilip normal grup olan AA ile tanı grupları karşılaştırıldı.

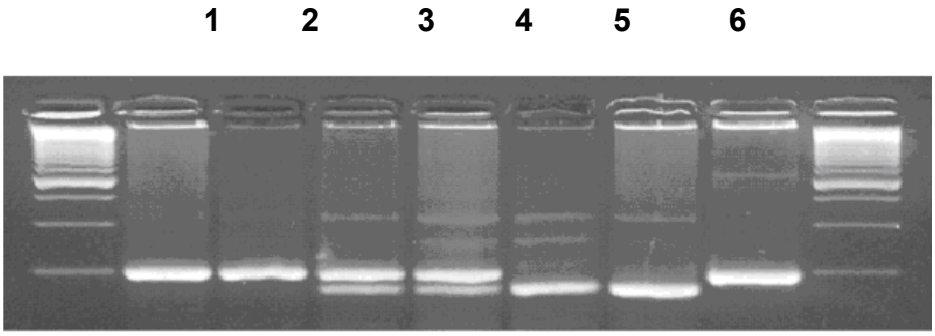
Kontrol grubunda 19 (%63,8) olguda AA, 11 (%36,7) olguda AC-CC polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 20 (%64,5)olguda AA, 11 (%35,5) olguda AC-CC polimorfizmi tespit edildi.

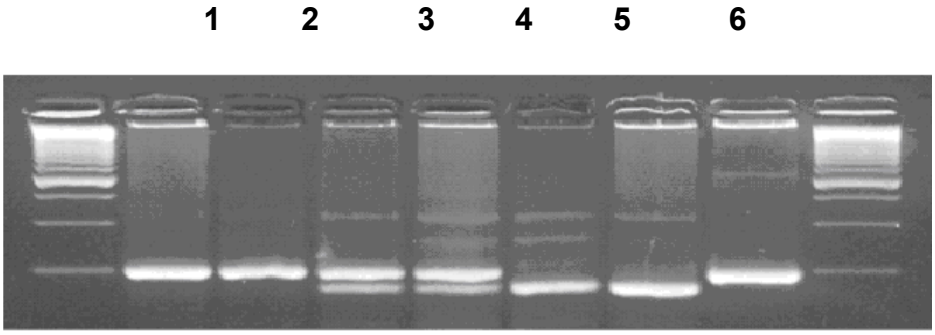
Grup 2'de 10 (%33,3) olguda AA, 20 (%66,7) olguda AC-CC polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 14 (%46,7) olguda AA, 16 (%27,6) olguda AC-CC polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2 de MTHFR A1298C gen polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,02), OR:3,455 (1,19-9,99) Grup 1 ve grup 3 MTHFR A1298C gen polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizm sayılarını gösteren tablolar Tablo 4.2 ve 4.3'de verilmiştir. Aşağıdaki Şekil 4.1 ve 4.2'de MTHFR gen mutasyonlarının %2'lik agar jel görüntüsü görülmektedir.



Şekil 4.1 MTHFR C677T gen polimorfizminin %2'lik Agaroz jel görüntüsü. 1-2: CC (wild tip), 3-4: CT (Heterozigot), 5-6: TT (Homozigot)



Şekil 4.2 MTHFR A1298C gen polimorfizminin %2'lik Agaroz jel görüntüsü. 1-2: AA (wild tip), 3-4: AC (Heterozigot), 5-6: CC (Homozigot)

Tablo 4.2 Hasta grupları ve kontrol grubunda MTHFR C677T polimorfizm sayı ve oranları

Tanı/ MTHFRC677T	CC		CT		TT		CT-TT		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Grubu	16	53,3	10	46,7	4	13,3	14	33,3	
Grup 1	13	41,9	15	58,1	3	9,7	18	48,4	0,373
Grup 2	17	56,7	11	43,3	2	6,7	13	36,7	0,795
Grup 3	11	36,7	16	63,3	3	10	19	53,3	0,194
Grup 4	41	45,7	42	54,9	8	7,2	50	38,2	0,528
Toplam	57	47,1	52	52,9	12	9,9	64	43	

Tablo 4.3 Hasta grupları ve kontrol grubunda MTHFR A1298c polimorfizm sayı ve oranları

Tanı/ MTHFR A1298C	AA		AC		CC		AC-CC		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Gurubu	19	63,3	9	30	2	6,7	11	36,7	
Grup 1	20	64,5	9	29	2	6,5	11	35,5	0,923
Grup 2	10	33,3	15	50	5	16,7	20	66,7	**0,02***
Grup 3	14	46,7	14	46,7	2	6,7	16	53,3	0,194
Grup 4	44	57,4	38	34,5	9	8,1	47	51,6	0,154
Toplam	63	52,1	47	38,8	11	9,1	58	47,9	

*: P<0,05

Grupların **Timidilat Sentetaz (TS)** TSER gen polimorfizm analizi yapıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol grubunda 3 (%10) olguda 2R/2R, 12 (%40) olguda 2R/3R tespit edilirken 15 olguda (%50) 3R/3R polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 10 (%32,3) olguda 2R/2R, 13 (%41,9) olguda 2R/3R ve 8 (%25,8) olguda 3R/3R polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 8 (%26,7) olguda 2R/2R, 13 (%43,3) olguda 2R/3R, 8 (%26,7) olguda 3R/3R ve 1(%3,3) olguda 3R/4R polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 9 (%30) olguda 2R/2R, 10 (%33,3) olguda 2R/3R ve 11 (%36,7) olguda 3R/3R polimorfizmi tespit edildi.

Bir hastada nadir görülen 3R/4R tekrar polimorfizmi saptandı.

Bütün gruplar arasında TSER gen polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05).

TSER gen polimorfizmleri vahşi tip ve varyant genotipler olarak sınıflandırılarak değerlendirmeye tabi tutulacak olursa:

Kontrol grubunda 3 (%10) olguda 2R/2R, 27 (%90) olguda 2R/3R-3R/3R tespit polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 10 (%32,3) olguda 2R/2R, 21 (%67,7) olguda 2R/3R-3R/3R polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 8 (%26,7) olguda 2R/2R, 22 (%43,3) olguda 2R/3R-3R/3R polimorfizmi tespit edildi. (3R/3R ve 3R/4R birlikte değerlendirildi.

Grup 3'te 9 (%30) olguda 2R/2R, 21 (%43,8) olguda 2R/3R -3R/3R polimorfizmi tespit edildi

TSER varyant genotipleri birlikte değerlendirildiğinde TSER 2R/3R veya 3R/3R varyant genotipi mide kanseri (grup 1) grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az saptanmıştır. (P=0,034). Grup 2 ve grup 3 de anlamlı fark bulunmadı. TSER gen polimorfizm sayı ve oranları, Tablo 4.4'de verilmiştir

Tablo 4.4 Hasta grupları ve kontrol grubunda TSER polimorfizm sayı ve oranları

Tanı/ TSER	2R/2R		2R/3R		3R/3R		2R/3R-3R/3R		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	%
Kontrol Gurubu	3	10	12	40	15	50	27	90	
Grup 1	10	32,3	13	41,9	8	25,8	21	67,7	**0,034***
Grup 2	8	26,7	13	433	9	30	22	73,3	0,095
Grup 3	9	30	10	33,3	11	36,7	21	70	0,053
Grup 4	27	24,5	36	32,7	27	24,5	64	70,3	0,055
Toplam	30	24,8	48	39,7	42	34,7	91	75,2	

*: P<0,05 (P değeri anlamlı)

Grupların **MTHFD T401C** gen polimorfizm analizi yapıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol grubunda 19 (%63,3) olguda CC, 10 (%33,3) olguda TC tespit edilirken 1 olguda (%3,3) TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 21 (%67,7) olguda CC, 10 (%32,3) olguda TC tespit edilirken hiç bir olguda TT polimorfizmi tespit edilmedi.

Grup 2'de 22 (%73,3) olguda CC, 8 (%26,7) olguda TC tespit edilirken hiçbir olguda TT polimorfizmi tespit edilmedi.

Grup 3'te 23 (%76,7) olguda CC, 4 (%13,3) olguda TC ve 3 (%10,0) olguda TT polimorfizmi tespit edildi.

Tüm gruplarda TT veri sayısının 5'ten küçük olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Bu durumda TT ve TC gen polimorfizmi CC genotipiyle karşılaştırıldı.

Kontrol grubunda 19 (%63,3) olguda CC, 11 (%36,7) olguda TC-TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 21 (%67,7) olguda CC, 10 (%32,3) olguda TC-TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 22 (%73,3) olguda CC, 8 (%26,7) olguda TC-TT polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 23 (%76,7) olguda CC, 7 (%23,3) olguda TC-TT polimorfizmi tespit edildi.

Bütün gruplar arasında MTHFD T401C gen polimorfizmi açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grupların **MTHFD G1958A** gen polimorfizm analizi yapıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol grubunda 16 (%53,3) olguda AA, 8 (%26,7) olguda GA ve 6 (%20) olguda GG polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 10 (%32,3)olguda AA, 12 (%38,7) olguda GA ve 9 (%29) olguda GG polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 8 (%26,7) olguda AA, 13 (%53,3) olguda GA ve 9 (%30) olguda GG polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 9 (%30) olguda AA, 13 (%43,3) olguda GA ve 8 (%26,7) olguda GG polimorfizmi tespit edildi.

Tüm gruplarda MTHFD G1958A gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Varyant GA ve GG genotipleri birlikte ele alınarak normal AA genotipi ile karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir;

Kontrol grubunda 16 (%53,3) olguda AA, 14 (%46,7) olguda GA-GG polimorfizmi tespit edildi.

Grup 1'de 10 (%32,3)olguda AA, 21 (%67,7) olguda GA-GG polimorfizmi tespit edildi.

Grup 2'de 8 (%26,7) olguda AA, 22 (%73,3) olguda GA-GG polimorfizmi tespit edildi.

Grup 3'te 9 (%30) olguda AA, 21 (%70) olguda GA-GG polimorfizmi tespit edildi.

MTHFD G1958A varyant genotipleri birlikte değerlendirildiğinde grup 2 de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P=0,035). Grup 1 ve grup 3 de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. tüm gastrointestinal kanserleri birlikte ele alındığı grup 4'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P=0,033). MTHFD T401C ve G1958A gen polimorfizm sayılarını gösteren tablolar Tablo 4.5 ve 4.6'de verilmiştir.

Tablo 4.5 Hasta grupları ve kontrol grubunda MTHFD T401C polimorfizm sayı ve oranları

Tanı/ MTHFD T401C	CC		TC		TT	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol Gurubu	19	63,3	10	33,3	1	3,3
Grup 1	21	67,7	10	32,3	0	
Grup 2	22	73,3	8	26,7	0	
Grup 3	23	76,7	4	13,3	3	10
Grup 4	66	60	22	20	3	2,7
Toplam	85	70,2	32	26,4	4	3,3

Tanı/ MTHFD T401C	CC		TC-TT		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Gurubu	19	63,3	11	36,7	
Grup 1	21	67,7	10	32,3	0,717
Grup 2	22	73,3	8	26,7	0,405
Grup 3	23	76,7	7	23,3	0,260
Grup 4	66	72,5	25	27,5	0,339
Toplam	85	70,2	36	29,8	

Tanı/ MTHFD G1958A	AA		GA		GG	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kontrol Gurubu	16	53,3	8	26,7	6	20
Grup 1	10	32,3	12	38,7	9	29
Grup 2	8	26,7	13	43,3	9	30
Grup 3	9	30	13	43,3	8	26,7
Grup 4	27	24,5	38	34,5	26	23,6
Toplam	43	35,5	46	38	32	26,4

Tablo 4.6 Hasta grupları ve kontrol grubunda MTHFD G1958A polimorfizm sayı ve oranları

Tanı/ MTHFDG1958A	AA		GA-GG		P Değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
Kontrol Gurubu	16	53,3	14	46,7	
Grup 1	10	32,3	21	67,7	0,096
Grup 2	8	26,7	22	73,3	**0,035***
Grup 3	9	30	21	70	0,067
Grup 4	27	29,7	64	70,3	**0,033***
Toplam	43	35,5	78	64,5	

*: P<0,05 (P değeri anlamlı)

Gruplar gen polimorfizmi ve sıgara kullanımı açısından birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grupları ve kontrol grubununda genetik polimorfizmin sıgara kullanımıyla ilişkisini gösteren tablo Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7 Hasta grupları ve kontrol grubunun gen polimorfizmi ve sıgara kullanımı açısından birlikte değerlendirildiğinde sayı ve oranları

	MTHFR C677T (s/n)			MTHFR A1298C (s/n)		
	CC	CT-TT	p	AA	AC-CC	p
KG	6/16	7/14		8/19	6/11	
G1	9/13	10/18	ad	12/20	7/11	ad
G2	12/17	9/13	ad	7/10	13/20	ad
G3	7/11	12/19	ad	9/14	10/16	ad

	TS (s/n)			MTHFD T401C (s/n)			MTHFD G1958A (s/n)		
	2R/2R	2R/3R 3R/3R	p	CC	TC-TT	p	AA	GA-GG	p
KG	1/3	13/27		9/19	5/11		8/16	6/14	
G1	6/10	13/21	ad	13/21	6/10	ad	6/10	13/21	ad
G2	5/8	16/22	ad	15/22	6/8	ad	5/8	16/22	ad
G3	5/9	14/21	ad	16/23	3/7	ad	6/9	13/21	ad

KG: kontrol grubu, G1: grup 1, G2: grup 2, G3: grup3, s: sıgara kullanan sayısı, n: toplam hasta sayısı, ad: anlamlı değil

Gruplar arasında genetik polimorfizmler açısından çoklu değişken analizi yapılmıştır. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda; 3 (%10) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFR A1298C varyant genotiplerini (AC veya CC) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 4 (%12,9) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFR A1298C varyant genotiplerini (AC veya CC) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 7 (%23,3) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFR A1298C varyant genotiplerini (AC veya CC) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 7 (%23,3) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFR A1298C varyant genotiplerini (AC veya CC) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 18 (%19,8) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFR A1298C varyant genotiplerini (AC veya CC) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFR C677T ve MTHFR A1298C varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.1).

MTHFR C677T ve TSER polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 12 (%40) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 9 (%29,0) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 14 (%46,7) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 9 (%30) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 32 (%35,2) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFR C677T ve TSER varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.1).

MTHFR C677T ve MTHFD T401C polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 4 (%13,3) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 6 (%19,4) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 4 (%13,3) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 4 (%13,3) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 14 (%15,4) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFR C677T ve MTHFD T401C varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.1).

MTHFR C677T ve MTHFD G1958A polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 7 (%23,3) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 10 (%32,3) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 11 (%36,7) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 11 (%36,7) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 32 (%35,2) olgunun MTHFR C677T varyant genotipleriyle (CT veya TT), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFR C677T ve MTHFD G1958A varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.1).

MTHFR A1298C ve TSER polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 9 (%30) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 10 (%32,3) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 14 (%46,7) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 11 (%36,7) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 35 (%38,5) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), TSER varyant genotiplerini (2R/3R veya 3R/3R) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFR A1298C varyant gentopleri ve TSER varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.2).

MTHFR A1298C ve MTHFD T401C polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 5 (%16,7) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 4 (%12,9) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 4 (%13,3) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 3 (%10) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 11 (%12,1) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFR A1298C ve MTHFD T401C varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.2).

MTHFR A1298C ve MTHFD G1958A polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 9 (%30) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 7 (%22,6) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 14 (%46,7) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 10 (%33,3) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 31 (%34,1) olgunun MTHFR A1298C varyant genotipleriyle (AC veya CC), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFR A1298C ve MTHFD G1958C varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.2).

TSER ve MTHFD T401C polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 10 (%30) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 8 (%24,8) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R) MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 7 (%21) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R) MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 5 (%15) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R), MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 19 (%20,8) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R) MTHFD T401C varyant genotiplerini (TC veya TT) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

TSER ve MTHFD T401C varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.3). Bunun yanında hem kontrol grubunda, hemde hasta gruplarında MTHFD T401C polimorfizmlerinin TSER polimorfizmleri ile yüksek birlikteliği dikkati çekmiştir.

Kontrol gurubunda MTHFD T401C polimorfizmi olan 11 hastanın 10'unda (%90,9) TSER polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 1'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 10 hastanın 8'inda (%80) TSER polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 2'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) TSER polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 3'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 7 hastanın 5'inde (%71,4) TSER polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 4'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 25 hastanın 19'unda (%76) TSER polimorfizmi de tespit edilmiştir.

TSER ve MTHFD G1958A polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 10 (%30) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 7 (%22,6) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R) MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 7 (%22,3) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R) MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 5 (%16,7) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 19 (%20,8) olgunun TSER varyant genotipleriyle (2R/3R veya 3R/3R) MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

TSER ve MTHFD G1298A varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.3).

MTHFD T401C ve MTHFD G1958A polimorfizmleri birlikte analiz edildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Kontrol gurubunda 11 (%36,6) olgunun MTHFD T401C varyant genotipleriyle (TC veya TT), MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 1'de 8 (%25,8) olgunun MTHFD T401C varyant genotipleriyle (TC veya TT) MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 2'de 7 (%22,3) olgunun MTHFD T401C varyant genotipleriyle (TC veya TT) MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 3'de 6 (%20) olgunun MTHFD T401C varyant genotipleriyle (TC veya TT) MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

Grup 4'de 22 (%24,1) olgunun MTHFD T401C varyant genotipleriyle (TC veya TT) MTHFD G1958A varyant genotiplerini (GA veya GG) birlikte taşıdıkları tespit edildi.

MTHFD T401C ve MTHFD G1298A varyant genotipleri kombine değerlendirildiğinde guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.8.3). Bunun yanında kontrol grubu ve hasta grublarında MTHFD T401C varyant genotiplerine sahip olgularda yüksek MTHFD G1298A varyant genotip birlikteliği dikkati çekmiştir.

Kontrol gurubunda MTHFD T401C polimorfizmi olan 11 hastanın 10'unda (%90,9) MTHFD G1298A polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 1'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 10 hastanın 8'inda (%80) MTHFD G1298A polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 2'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) MTHFD G1298A polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 3'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 7 hastanın 7'sinde (%100) MTHFD G1298A polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Grup 4'de MTHFD T401C polimorfizmi olan 25 hastanın 22'sinde (%88) MTHFD G1298A polimorfizmi de tespit edilmiştir.

Tablo 4.8.1 Folat metabolizmasında görevli enzimlerin genetik polimorfizmlerinin ikili analiz sonuçları; MTHFR C677T ve MTHFR A1298C, MTHFR C677T ve TSER 2R/3R, MTHFR C677T ve MTHFD polimorfizmleri

Kombine analiz	**MTHFR C677T CT/CC**											
	MTHFR A1298C AC/CC		**p**	**TSER 2R/3R-3R/3R**		**p**	**MTHFD T401C TC/CC**		**p**	**MTHFD G1958A GA/GG**		**p**
	sayı	**%**		**sayı**	**%**		**sayı**	**%**		**sayı**	**%**	
Kontrol Gurubu	3	10		12	40		4	13,3		7	23,3	
Grup 1	4	12,9	ad	9	29	ad	6	19,4	ad	10	32,3	ad
Grup 2	7	23,3	ad	14	46,7	ad	4	13,3	ad	11	36,7	ad
Grup 3	7	23,3	ad	9	30	ad	4	13,4	ad	11	36,7	ad
Grup 4	18	19,8	ad	32	35,2	ad	14	15,4	ad	32	35,2	ad

ad: P değeri anlamlı değil

Tablo 4.8.2 Folat metabolizmasında görevli enzimlerin genetik polimorfizmlerinin ikili analiz sonuçları; MTHFR A1298C ve TSER, MTHFR A1298C ve MTHFD polimorfizmleri

Kombine analiz	MTHFR A1298C AC/CC								
	TSER2R/3R-3R/3R		p	MTHFD T401C TC/CC		p	MTHFD G1958A GA/GG		p
	sayı	%		sayı	%		sayı	%	
Kontrol gurubu	9	30		5	16,7		9	30	
Grup 1	10	32,3	ad	4	12,9		7	22,6	ad
Grup 2	14	46,7	ad	4	13,3		14	46,7	ad
Grup 3	11	36,7	ad	3	10		10	33,3	ad
Grup 4	35	38,5	ad	11	12,1		31	34,1	ad

ad: P değeri anlamlı değil

Tablo 4.8.3 Folat metabolizmasında görevli enzimlerin genetik polimorfizmlerinin ikili analiz sonuçları; TSER ve MTHFD polimorfizmleri

Kombine analiz	TSER 2R/3R-3R/3R						MTHFD T401C TC/CC		
	MTHFD T401C TC/CC		p	MTHFD G1958A GA/GG		p	MTHFD G1958A GA/GG		p
	sayı	%		sayı	%		sayı	%	
Kontrol gurubu	10	30		10	30		11	36,6	
Grup 1	8	24,8	ad	7	22,6	ad	8	25,8	ad
Grup 2	7	21	ad	7	22,3	ad	7	22,3	ad
Grup 3	5	15	ad	5	16,7	ad	6	20	ad
Grup 4	19	20,8	ad	19	20,8	ad	22	24,1	ad

ad: P değeri anlamlı değil

Son olarak MTHFR C677T, MTHFR A1298C, TSER, MTHFD T401C ve MTHFD G1958A genetik polimorfizmlerini çoklu halde taşıyan olgular analiz edildi ve kontrol gurubu ile hasta grupları karşılaştırıldı. Elde edilen veriler aşağıdaki gibidir.

Toplam iki veya daha az genetik varyant allel taşıyan olguların analizi yapıldığında;

Kontrol grubunda 18 (%60) olguda iki veya daha az genetik varyant allel tespit edildi.

Grup 1'de 13 (%41,9) olguda iki veya daha az genetik varyant allel tespit edildi.

Grup 2'de 7 (%23,3) olguda iki veya daha az genetik varyant allel tespit edildi.

Grup 3'de 8 (%26,7) olguda iki veya daha az genetik varyant allel tespit edildi.

Bu sonuçlara göre grup 2 ve grup 3'ün kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az, iki ve altında genetik varyant allel içerdikleri görülmüştür. Grup 1 için P=0,158 (P>0,05), grup 2 için P=0,004 (P<0,05) ve grup 3 için P=0,009 (P<0,05), OR: 0,242 95%CI: 0,081-0,721

Toplam üç veya daha fazla genetik varyant allel taşıyan olguların analizi yapıldığında;

Kontrol grubunda 12 (%40) olguda üç veya daha fazla genetik varyant allel tespit edildi.

Grup 1'de 18 (%58,1) olguda üç veya daha fazla genetik varyant allel tespit edildi.

Grup 2'de 23 (%76,7) olguda üç veya daha fazla genetik varyant allel tespit edildi.

Grup 3'de 22 (%73,3) olguda üç veya daha fazla genetik varyant allel tespit edildi.

Grup 2 ve grup 3'ün, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı üç veya üstünde genetik varyant allel taşıdığı görülmüştür. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında, grup 2'nin 4,929 ve grup 3'ün 4.125 kat

daha fazla üç veya üstünde genetik varyant allel taşıma riski tespit edilmiştir (Grup 2 için P=0,004 (p<0,05), OR: 4,929 95 %CI: 1,612-15,071, grup 3 için P=0,009 (p<0,05), OR: 4,125 95%CI: 1,387-12,270). Grup 1 çoklu allel açısından, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P=0,158). İki veya daha az genetik polimorfizm ve üç veya daha fazla genetik polimorfizm sayıları Tablo 4.9 ve 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.9 İki veya daha az polimorfizm taşıyan olguların karşılaştırılması

Çoklu polimorfizm analizi	2 veya daha az polimorfizm taşıyan hasta sayısı	P değeri	OR:95%CI
Kontrol Grubu	18 (%60)		
Grup 1	13 (%41,9)	0,158	
Grup 2	7 (%23,3)	**0,004***	**0,202** (0,066-0,620)
Grup 3	8 (%26,7)	**0,009***	**0,242 (0,081-0,721)**

Tablo 4.10 Üç veya daha fazla polimorfizm taşıyan olguların karşılaştırılması

Çoklu polimorfizm analizi	3 veya daha fazla polimorfizm taşıyan hasta sayısı	P değeri	OR: 95%CI
Kontrol Grubu	12 (%40)		
Grup 1	18 (%58,1)	0,158	
Grup 2	23 (%76,7)	**0,004***	**4,929** (1,612-15,071
Grup 3	22 (%73,3)	**0,009***	**4,125** (1,387-12,270)

*: P<0,05 (P değeri anlamlı)

5. TARTIŞMA

Mide kanseri, pankreas kanseri ve kolorektal kanser gastrointestinal sistemin en sık görülen üç kanseridir. Mevcut en son tahminlere göre mide kanseri dünya genelinde en yaygın dördüncü kanser türüdür ve hastalara çoğunlukla ileri hastalık evrelerinde tanı konulduğu için sağkalım düşüktür (2). Epidemiyolojik çalışmalar taze meyve ve sebze yönünden zengin beslenmenin mide kanserine karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (25). Kolorektal kanserin ortaya çıkışında dünya genelinde en az 25 katlık bir varyasyon söz konusudur. Bu varyasyonun önemli bir kısmını diyet ve yaşam biçimindeki farklılıkların, özellikle de alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizliğin belirlediği düşünülmektedir (89). Kolorektal kanserin gelişmesindeki genetik temeller nedeniyle ailesel kümelenmeler mevcuttur (71). Pankreas kanserinde ölüm hızı yaklaşık olarak insidans hızına eşittir. Pankreas kanserinin etyolojisi tam olarak anlaşılamamakla beraber aile hikayesi yüksek risk oluşturmaktadır (57). Epidemiyolojik çalışmalarda en çok saptanan risk faktörleri yaş ve sıgara içiciliğidir. Meyve, sebze vitamin C ve fibrilden zengin diyetin pankreas kanserinden koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (46). Her üç kanserin patogenezinde çevresel faktörler ve genetik faktörlerin üzerinde durulmaktadır (45). Gastrointestinal sistem kanserlerinde koruyucu rolü olduğu gösterilen sebze ve meyvelerdeki bu özel koruyucu maddelerin neler olduğu araştırmalarla ortaya konulmalıdır.

Folik asit taze meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan suda eriyen bir B vitaminidir. Folik asit eksikliğinin karsinogenezde önemli rol oynadığı bir çok çalışma ile ortaya konulmuştur (109,110). Sadece diyetle folik asitin yetersiz alınması değil, folik asit metabolizmasında görevli enzimlerin genetik polimorfizmleri de kanser oluşumunda önemli role sahiptir (112). 5-10 Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), timidilat sentetaz (TS), metilentetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD), metiyonin sentetaz (MS), folat metabolizmasında görevli enzimlerdir ve genetik polimorfizmlerinin kansere

giden yolda rol oynadığı düşünülmektedir (121). MTHFR geni şimdiye kadar üzerinde en çok araştırma yapılan gen ailesidir. MTHFR geninde saptanan en yaygın iki polimorfizm C677T ve A1298C polimorfizmleridir. Her iki polimorfizm de enzim aktivitesini azaltmaktadır ve kolorektal, mide, özofagus, pankreas, akciğer, akut lösemiler gibi birçok maligniteyle ilişkisi gösterilmiştir (112). Timidilat sentetaz polimorfizmleri DNA sentez ve onarımında aksaklıklara neden olarak kanser gelişimini kolaylaştırır. Birçok çalışmada özellikle kolorektal kanserler olmak üzere TS polimorfizmleriyle gastrointestinal sistem maligniteleri arasında ilişki saptanmıştır (172,173). MTHFD folat ve homosistein metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFD genetik polimorfizmleri ile gastrointestinal sistem kanserleri arasında ilişki saptayan veriler mevcuttur (181). Bizde çalışmamızda, gastrointestinal sistemin önde gelen kanserleri olan mide, kolorektal ve pankreas kanserli olgularda MTHFR, TS ve MTHFD polimorfizmlerini inceledik. Daha önce yapılmış olan çalışmalardan farklı olarak, her üç gastrointestinal kanser birlikte değerlendirildi ve beş gen polimorfizmi bir arada analiz edildi. Daha önceki çalışmalara göre kanserli hasta sayımız az olmakla birlikte, hasta sayımız, gastrointestinal sistem kanserleriyle MTHFR, TS ve MTFHD gen polimorfizmleri arasında ilişki kurabilmek için yeterli görünmektedir.

Çalışmamızda hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaş parametresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Cinsiyet açısından hasta gruplarının kendi içinde anlamlı fark bulunmazken, kontrol gurubunda istatistiksel olarak anlamlı kadın/erkek oranı yüksek bulunmuştur.

Alkol tüketimi folat eksikliğine neden olabilir ve azalmış MTHFR aktivitesi varlığı ile ilişkili polimorfik gen DNA hipometilasyonuna yol açarak kanser riskini artırabilir (90). Daha önce yapılmış çalışmalarda alkol, kolon, meme ve hepatoselüler kanser riskini modifiye eden MTHFR polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur (119). Hubner ve arkadaşları TS polimorfizmleri ile alkol etkileşiminin, MTHFR polimorfizmleri ile alkol etkileşimine benzer olduğunu tespit etmişlerdir (173). Çalışmamızda gruplar arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum hem veri

sayısının azlığından, hem de hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bir çok çalışmada MTHFR polimorfizmi ile sıgara kullanımı arasında ilişki gösterilmiştir. Sıgara kullanımı ve MTHFR polimorfizmi birlikteliği kardiyovasküler hastalıklar, kolon, mide ve mesane kanseri riskinde artma ile sonuçlanmıştır (57,124). Wang ve arkadaşları yaptığı çalışmada pankreas kanseri için sıgara kullanımı ve MTHFR 677 TT genotipi arasında güçlü etkileşim saptamışlardır (120). Çalışmamızda gruplar arasında sıgara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Gruplar arasında sıgara kullanımı ve genetik polimorfizm birlikteliği analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Folat eksikliğinin özellikle kolorektal kanser olmak üzere birçok kanserin gelişimiyle ilişkisini ortaya koyan, giderek artan kanıtlar vardır (140-145). Folattan fakir diyet alan sıçanlarda, metil dönor deplesyonuna işaret eden belirgin azalmış SAM/ homosistein oranları saptanmıştır (121). Folik asit ve diğer B vitaminlerini diyetlerinde yeterli miktarda bulunduran bireylerde MTHFR polimorfizminin etkilerinin değiştirilebileceği ortaya koyulmuş ve gen-diyet ilişkisinin riski belirlemede önemli olduğu vurgulanmıştır (148). Biz çalışmamızda gruplar arasında serum folat seviyesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Grupların diyetlerinde folat alımı belirlenmemiştir, bu durum göz önüne alınarak sonuçlar değerlendirilmelidir. Gruplar içinde serum folat düzeyinin homojen dağılması nedeni ile alt grup analizi yapılmadı.

Daha önceki çalışmalarda düşük folat alımı ve düşük folat seviyesi ile ilgili olarak MTHFR 677 TT genotipinin plazma homosistein seviyelerini yükselttiği gözlenmiştir. Buna karşın MTHFR C677T ve A1298C heterozigot mutasyon durumlarında plazma homosistein düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (153). Bazı çalışmalarda ise MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin heterozigot birlikteliği durumlarında plazma homosistein düzeylerinde önemli artışlar saptanmıştır (121). TS polimorfizmlerinin serum folat ve homosistein düzeylerini etkilediği rapor

edilmiştir (173). MTHFD polimorfizmleri ile serum folat sevilerinde azalma ve homosistein seviyelerinde artma saptanmıştır (179). Bizim çalışmamızda vitamin B12 ve homosistein düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bu sonuç, daha önceki birçok çalışmanın verileriyle tutarlıdır. Yukarda bahsedilen çalışmalardaki farklı sonuçlar, her iki çalışmadaki vaka sayısının çok daha fazla olduğu göz önüne alınırsa, çalışmamızdaki hasta sayısının az olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 1684 olgu taranarak MTHFR gen polimorfizm sıklığı araştırılmış ve çalışma sonuçlarına göre; MTHFR C677T gen polimorfizmi için CC vahşi tip %42, CT heterozigot allel %42,9 ve TT homozigot allel %9,6 bulunurken, MTHFR A1298C polmorfizimi için, AA %46,3, AC %43,7 ve CC %10 olarak bulunmuştur (185). ABD'de yapılan geniş çaplı bir çalışmada ise MTHFR 677 CC %50-60, CT %30-40 ve TT %10 bulunmuş olup, MTHFR 1298 CC sıklığı %6-12 tespit edilmiştir (186). Bizim çalışmamızda ise MTHFR C677T polimorfizmi için gastrointestinal kanseri olan olgularda CC %47,3, CT:%38,2 ve TT %7,2 tespit edilirken kontrol gurubunda, CC %53, CT %33,3 ve TT %13,3 tespit edildi. Ülkemizden Taşçıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mide kanserli hastalarda CT %52,8 ve TT %13, kontrol grubunda ise CT %57,5 ve TT %5 olarak tespit edilmiştir (185). Yine Zeybek ve arkadaşlarının mide kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada, kanser grubunda CT %34,3 ve TT %14,3 olarak; kontrol grubunda ise CT %45,1 ve TT %10,4 olarak tespit edilmiştir (170). Her iki çalışmada da kontrol ile kanser grupları arasında istatistiksel ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda da bu bulgulara benzer olarak hasta grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Genotip oranları önceki verilerle tutarlı saptandı. Çalışmamızda gastrointestinal sistem kanserli olgularda MTHFR A1298C gen polimorfizmi için; AA %53,3, AC %33,3, CC %13,3 olarak bulunurken, kontrol grubunda AA %63,3, AC %30 ve CC %6,7 olarak bulundu. Türkiyede yapılan bir çalışmada CC polimorfizmi %6 olarak tespit edilmiştir (170). Bizim saptadığımız sonuçlar mevcut verilerle benzerlik taşımaktadır.

Sun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MTHFR 677 TT varyant genotipi ile hem mide hemde kolorektal kanser gelişminde iki kat artmış risk bulunmuştur (188). Zintzaras ve arkadaşları ise MTHFR 677 CT/TT genotipine sahip bireylerin CC genotipine sahip bireylere kıyasla %42 daha fazla mide kanseri geliştirme riski olduğunu raporlamışlardır (189). Kuzey İtalya' da yapılan bir çalışmada azalan proksimal kolorektal kanser riski ile MTHFR 677 TT genotipi ilişkilendirilmiş (190). Bunun yanında literatürde iki çalışma hariç birçok çalışma MTHFR 677TT genotipi ile artmış kolorektal kanser riski raporlamıştır (187). Wang ve arkadaşları MTHFR 677 TT genotipe sahip olan bireylerde, özellikle sıgara ve alkol kullanan alt grubunda artmış pankreas kanseri riski saptamışlar (120). Yine Nisevic ve arkadaşları MTHFR 677TT ile iki kat artmış pankreas kanseri riskini belirlemişler (191). Bizim çalışmamızda MTHFR C677T CT/TT polimorfizmleri açısından hasta grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Yapılan çalışmalarda MTHFR A1298C genetik polimorfizmleri ile mide, pankreas ve kolorektal kanserler arasında ilişki raporlanmıştır (150). MTHFR A1298C genetik polimorfizmlerinin enzim aktivitesi, serum folat ve homosistein seviyelerini etkilediği ancak MTHFR C677T polimorfizmlerine kıyasla bu etkinin daha az olduğu vurgulanmıştır (121). Bizim çalışmamızda MTHFR A1298C AC/CC polimorfizmleri açısından kolorektal kanser hastalarında kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi (P=0,02). Bulgularımıza göre MTHFR A1298C polimorfizmi ile kolon kanseri riski 3,455 kat daha fazladır. Çalışmamızda mide kanserli ve pankreas kanserli olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MTHFR A1298C AC/CC varyant genotipleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda daha önce yapılan bir kısım çalışmalara benzer olarak MTHFR A1298C polimorfizmleri ile kolorektal kanser riski arasında artmış risk ilişkisi tespit edildi, fakat farklı olarak kolorektal kanser için bulunan risk oranı (OR=3,455) daha önceki çalışmalarda belirtilenlerden çok daha yüksekti. Buna karşın birçok çalışmadan farklı olarak hem MTHFR C677T polimorfizmleri ile gastrointestinal kanser hastalarında hemde MTHFR

A1298C polimorfizmleri ile mide ve pankreas kanserleri arasında ilişki saptanmadı. Bu fark hasta gruplarının etnik farklılığından ve çalışmamızdaki hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak olguların diyetlerinde folat alımı değerlendirilmemiş olması hesaba katılmalıdır.

TSER polimorfizm tekrar sayısı ve sıklığı farklı etnik gruplar arasında farklılıklar gösterir. Japon toplumunda yapılan bir çalışmada 494 olgu taranmış ve 2R/2R %33,6, 2R/3R %24,5, 3R/3R %70,4 oranları saptanmıştır. Çin'de 668 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada ise 3R/3R genotipi %66 sıklığında saptanmıştır. Buna karşın ABD'de 104 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 2R/2R %19, 2R/3R %54 ve 3R/3R %27 oranında saptanmıştır. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada ise 250 olgu taranmış ve 2R/2R %17,6, 2R/3R %48,8 ve 3R/3R %33,6 oranları saptanmıştır (176). Bu sonuçlar ABD'de yapılan çalışma sonuçlarına benzer bulunmuştur. Eldeki verilerle doğu toplumlarında TSER polimorfizmlerine daha sık rastlanıldığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda hasta gruplarında TSER 2R/2R %24,8, 2R/3R %39,7 ve 3R/3R %34,7 saptandı, kontrol grubunda ise 2R/2R %10, 2R/3R %40 ve 3R/3R %50 oranında saptandı. Hasta grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber, çalışmamızda saptadığımız TSER polimorfizm oranları Süzen ve arkadaşlarının Türk toplumunda saptadığı oranlarla uyumludur (176). Çalışmamızda bir vakada 3R/4R tekrar polimorfizmi saptadık. Candelaria ve arkadaşlarının çalışmalarında TSER tekrar polimorfizmlerinin ikili, üçlü, dörtlü, beşli ya da dokuzlu olabileceği belirtilmiş ve daha çok doğu Asya toplumlarında saptandığı ifade edilmiştir (174). Birçok çalışma TS polimorfizmlerinin kolorektal kanser ile ilişkisini raporlamıştır. Karen ve arkadaşları TSER 3R/3R polimorfizmi ile ilişkili yüksek TS mRNA seviyeleri ve yüksek kolorektal kanser gelişme riski raporlamışlardır (171). Buna karşın bazı çalışmalarda TS polimorfizileri azalmış enzim fonksiyonuyla ilişkili bulunarak, azalmış kolorektal adenom riski ile ilişkilendirilmiş ve TSER 3R allelerinin 2R allelleri kıyasla kolorektal kanserden koruyucu olabileceğini belirtilmiştir (163,164). Ott K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TSER polimorfizmleri ile mide kanseri riskinde önemli bir etki saptanamamasına

rağmen TSER 2R ve TS 3'UTR 6bp allelleri birlikte değerlendirildiğinde mide kanseri riski ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (177). Anlaşılacağı üzere çalışma sonuçları birbirleriyle uyumlu değil, pankreas kanseri üzerine yapılan çalışmalarda, Wang ve arkadaşları TSER 3R/3R alleleri 2R/2R alleleri ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri için 2-5 kat yüksek risk saptamışlar ve riskin sıgara ve alkol alan alt gruplarda dahada arttığına dikkat çekmişlerdir (120). Literatürde TS'nin her üç polimorfizminin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmadı. Bizde çalışmamızda sadece TSER polimorfizmlerini değerlendirdik. Bizim çalışmamızda TSER gen polimorfizmleri vahşi tip (2R/2R) ve varyant genotipler (2R/3R, 3R/3R ve 3R/4R) olarak sınıflandırılarak değerlendirildiğinde, TSER 2R/3R veya 3R/3R varyant genotiplerini taşıyan olgular mide kanseri grubunda, kontrol grubu ile karşılatırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az saptanmıştır (P=0,034). Kolorektal kanserli hastalar ve pankreas kanserli hastalar bu açıdan değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlarımız TSER tekrar polimorfizmlerinin mide kanseri için koruyucu rolü olabileceğini düşündürür niteliktedir. Literatürde daha çok, mide kanseri ile TSER polimorfizmleri arasında önemli bir ilişkinin bulunmadığı yönünde raporlar mevcuttur (178). Bir kısım çalışmalarda ise TSER polimorfizmlerinin mide kanseri riskini arttırabileceği belirtilmiştir. Yine literatürde TSER polimorfizmlerinin koruyucu rolü hakkında daha çok kolorektal kanserlerin adı geçmektedir (180). Çalışmamızdaki veriler bu açıdan farklılık oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda daha önce yayınlanmayan bir bulgu olarak TSER polimorfizmlerinin mide kanseri için koruyucu rolü olabileceği saptandı. Buna karşın kolorektal kanser ve pankreas kanserinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

MTHFD polimorfizmleri ile meme kanseri, mide kanseri ve kolorektal kanser arasında ilişki raporlanmıştır (181). Pankreas kanseri için eldeki veriler yeterli değildir. Bir çalışmada MTHFD 1958 AA genotipine sahip bireylerin MTHFD 401 TT/CT genotipine sahip bireylerden 2,6 kat daha fazla mide kanseri geliştirme riski olduğu belgelenmiştir (184). Literatürde MTHFD polimorfizm sıklığı açısından Türk toplumunda yapılan bir çalışmaya

rastlanılmadı. Wang ve arkadaşlarının Çin poplasyonunda yaptıkları bir çalışmada MTHFD T401C ve MTHFD G1958C polimorfizmleri açısından mide kanserli olgularla kontrol grubu karşılaştırılmış. Bu çalışmadaki verilere göre 635 sağlıklı bireyin MTHFD T401C polimorfizm oranları; CC %36,1, TC %36 ve TT %15 ve mide kanserli 589 olgunun polimorfizm oranları CC %45, TC %44,5 ve TT %10,5 olarak tespit edilmiştir. Wang ve arkadaşları bu çalışmalarında MTHFD T401C polimorfizmi açısından mide kanseri olgularında istatistiksel anlamlı fark tespit etmişlerdir (179). Bizim çalışmamızda MTHFD T401C polimorfizmleri için kontrol grubunda CC %63,3, TC %33,3 TT %3,3 ve gastrointestinal kanserli hasta grubunda CC %60, TC %20, TT %2,7 tespit edildi. Genotipler vahşi tip ve varyant tipler olarak sınıflandırılarak tekrar değerlendirildiğinde, hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgularımız, Çin populasyonunda yapılan çalışmada elde edilen verilerle kıyaslandığında kontrol ve hasta gruplarında MTHFD T401C polimorfizmlerini taşıma oranı daha azdır ve hasta grupları ile kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum literatürdeki kısıtlı sayıda olan gastrointestinal sistem maligniteleriyle MTHFD T401C polimorfizmlerini ilişkilendiren çalışmalara göre farklılık arzetmektedir. Literatürde, pankreas kanseri ile MTHFD T401C polimorfizmi arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanılmadı. Çalışmamızda pankreas kanseri ile MTHFD T401C polimorfizmi arasında ilişki kurulamamıştır. Elde ettğimiz bu sonuç, hasta sayımızın nispeten az olması ve diyette folat alımı, diğer genetik polimorfizmlerle etkileşim gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Polimorfizm oranlarındaki farklılık etnik kökenden kaynaklanıyor olabilir.

Grupların MTHFD G1958A gen polimorfizmleri incelendiğinde kontrol grubunda AA %53, GA %26,7 ve GG %20 oranında saptanmıştır. Hasta gruplarında ise AA %24,5, GA %34,5 ve GG %23,6 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda MTHFD G1958A genotipleri için elde ettiğimiz oranlar mevcut literatürdeki oranlardan belirgin farklılık göstermektedir; zira Wang ve arkadaşlarının Çin populasyonunda yaptığı geniş ölçekli çalışmalarında, sağlıklı bireylerde MTHFD G1958A AA genotipini %5,7, GA genotipini %35,7

ve GG genotipini %58,6 olarak saptamışlardır (179). Oranların bizim çalışmamızdakine göre tam aksi yönde dağıldığı dikkat çekmektedir. İlginç olarak Wang ve arkadaşları mide kanserli hasta grubunda AA genotipi oranını %11,4 saptayarak AA genotipine sahip olmayı mide kanseri için 2 kat oranında etkileşen bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir. Oysa bizim çalışmamızda AA genotipi oranı hasta grubuna göre kontrol grubunda fazladır ve koruyucu nitelik taşıyor gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında MTHFD G1958A gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla beraber, MTHFD G1958A GA ve GG genotipleri birlikte değerlendirilerek hasta gruplarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında; kolorektal kanserli hasta grubunda istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (P=0,035). Buna karşın mide kanserli ve pankreas kanserli hasta gruplarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir. Gastrointestinal kanserler adı altında her üç kanser birlikte ele alınarak (grup 4), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (P=0,033). Elde ettiğimiz veriler, MTHFD G1958A GA/GG genotiplerinin kolorektal kanser için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Bu durum mevcut literatür bilgileriyle uyuşmamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda MTHFD G1958A AA genotipinin gastrointestinal sistem kanserleri için artmış risk faktörü olduğu belirtilirken, bizim verilerimiz AA genotipinin kanserden koruyucu ve mevcut bilgilerin aksine GA/GG genotiplerinin gastrointestinal sistem ve kolorektal kanserler için artmış risk faktörü olduğunu düşündürür niteliktedir. Buna karşın mide kanseri ve pankreas kanseriyle MTHFD G1958A polimorfizmleri arasında ilişki bulunamamıştır. Bu durumun açıklanması için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastaların folat diyetle folat alımı ve diğer folat metabolizmasında görevli enzimlerin polimorfizmleri sonuçları etkiliyor olabilir. Gene de en belirgin değişken etnik farklılık gibi durmaktadır.

Çalışmamızda, folat metabolizmasında görevli enzimlerin genetik polimorfizmleri açısından çoklu değişken analizi yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen beş gen polimorfizmlerinin ikişerli olarak birliktelikleri değerlendirilmiştir. Mevcut literatürde daha çok MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmlerinin birlikteliği üzerine çalışmalar mevcuttur. Bunun

yanında MTHFR ve TS polimorfizmlerinin birlikte etkileşimleri üzerine çalışmalar da vardır. Bu çalışmalardan bir kaçının sonuçlarına tartışmamızda kısaca değineceğiz. Buna karşın literatürde yukarda adı geçmeyen birçok polimorfizm birlikteliğine dair veri bulunamamıştır. Çalışmamız, varyant genotipleri kombine değerlendirebilme imkanı sunmaktadır. Yapılan çalışmalarda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C varyant genotiplerini birlikte taşıyan olguların enzim aktivitesi %50-60 olarak saptanmışdır (121). Kolorektal kanseri üzerine yapılan bir çalışmada MTHFR 1298 CC genotipinin koruyucu etkisinin MTHFR 677 TT genotipi ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (164). Bir başka çalışmada her iki varyant genotip birlikteliğinin pankreas kanseri için artmış risk taşıdığı saptanmıştır (150). Aynı çalışmada MTHFR A1298C tek başına pankreas kanseri için risk artışı arzetmemiştir. Bizim çalışmamızda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C varyant genotipleri birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Wang ve arkadaşları MTHFR ve TS polimorfizmlerinin beraberliğinin pankreas kanseri için risk teşkil ettiğini gösterilmiş ve MTHFR ve TS polimorfizmleri pankreas kanseri gelişiminde genetik belirleyicidir demişlerdir (120). Bir başka çalışmada, TS ve MTHFR polimorfizmleri analiz edilmiş ve en az bir varyant TS alleli ile MTHFR 677TT genotip beraberliği azalmış kolorektal adenom riski ile birliktedir denilmiştir (171). Zhan ve arkadaşları TSER 2R/2R genotipine sahip erkeklerin, MTHFR 677TT genotipine sahip erkeklerle karşılaştırılabilir derecede azalmış kolorektal kanser riski saptamışlardır (175). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TSER 3R/3R genotipi ve MTHFR 677 CC birlikteliğinin kolorektal kanser gelişme riski için 2,18 kat, 2R/2R ve TT genotipi birlikteliğinin ise 2,35 kat yüksek risk taşıdığı saptanmıştır. Buna karşın 3R/3R-TT birlikteliği ile yüksek risk tespit edilmemiştir (192). Çalışmamızda ise MTHFR polimorfizmleri ve TSER varyant genotipleri birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Wang ve arkadaşları da MTHFD polimorfizmleri ile mide kanseri arasındaki ilişkinin, MTHFR 677 CT/TT taşıyıcılarında daha belirgin olduğunu raporlamışlardır (179). Bizim çalışmamızda ise MTHFR polimorfizmleri ve TSER polimorfizmleri ile

MTHFD polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Literatürde MTHFR A1298C ve TSER, MTHFR A1298C ile MTHFD T401C ve G1958A, TSER ile MTHFD T401C ve G1958A polimorfizmlerinin birlikte etkileşimlerini analiz eden çalışmalara rastlanılmamıştır. Kombine analiz için çok daha fazla hasta sayısına ihtiyaç olduğundan dolayı, bu sonuçlar hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Çoklu değişken analizinde dikkatimizi çeken önemli bir husus; MTHFD T401C varyant genotiplerini taşıyan olguların hem kontrol grubunda hemde hasta gruplarında çok yüksek oranda TSER polimorfizmlerini ve MTHFD G1958A polimorfizmlerini de taşıdığının tespiti olmuştur. Kontrol grubunda MTHFD T401C polimorfizmine sahip 11 olgunun 10'unda (%90,9) aynı zamanda en az bir TSER polimorfizmide mevcuttu. Yine 11 olgunun 10'unda (%90,9) MTHFD G1958A polimorfizmi de mevcuttu. Bu oranların hasta gruplarında da benzer olduğu görüldü. Grup 4'de MTHFD T401C polimorfizmi taşıyan 25 hastanın 19'unda (%76) aynı zamanda TSER polimorfizmide mevcuttu ve 25 hastanın 22'sinde (%88) MTHFD G1958A polimorfizmi de mevcut olduğu görüldü. Bu yüksek birliktelik diğer polimorfizmler arasında tespit edilmedi. Literatüre bakıldığında benzer bir bulguya rastlanılmamıştır. Literatürde MTHFD T401C, MTHFD G1958A ve TSER polimorfizm birlikteliğine dair yapılmış çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda bu yüksek oranda birliktelik hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık arz etmemiştir. Yine de bu sıra dışı bulgunun daha geniş çapta araştırmalarla irdelenmesi gereklidir.

Son olarak çalışmamızda daha önce literatürde mevcut olmayan ve bir ilk olma özelliği taşıyan folat metabolizmasında görevli enzimlerin çoklu genetik polimorfizmleri analiz edildi ve kontrol grupları ile hasta grupları karşılaştırıldı. Toplam iki veya daha az genetik varyant allel taşıyan olguların oranı kontrol grubunda %60 iken, mide kanserli hasta grubunda %41, kolorektal kanserli hasta grubunda %23,3 ve pankreas kanserli hasta grubunda %26,7 olarak saptandı. Bu sonuçlara göre kolorektal kanserli ve

pankreas kanserli hasta grupları istatistiksel anlamlı düzeyde daha az iki veya altında genetik varyant allel içerdiği görülmüştür (Kolorektal kanserli hasta grubu için P=0,004 ve pankreas kanserli hasta grubu için P:0,009). Sonuçlar iki veya altında genetik varyant allel taşımanın pankreas kanseri ve kolorektal kanser gelişimine karşı koruyucu olduğunu düşündürür niteliktedir. Mide kanseri için istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde genetik polimorfizmleri çalışmamıza benzer şekilde çoklu halde değerlendiren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Toplam üç veya daha fazla genetik varyant allel taşıyan olguların oranı ise kontrol grubunda %40, mide kanserli hasta grubunda %58,1, kolorektal kanserli hasta grubunda %76,7 ve pankreas kanserli hasta grubunda %73,3 olarak saptanmıştır. Görüldüğü üzere kolorektal kanserli hasta grubunda ve pankreas kanserli hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olara anlamlı belirgin yüksek üç veya üstünde genetik varyant allel taşıma oranı saptanmıştır. (kolorektal kanser için P=0,004, pankreas kanseri için P=0,009). Elde ettiğimiz verilere göre, üç veya üstünde genetik varyant allel birlikteliği 4,929 kat artmış kolorektal kanser gelişme riski ile ilişkilidir ve 4,125 kat artmış pankreas kanseri gelişme riski ile ilişkilidir. Mide kanseri ile istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde benzer bir çoklu analize rastlanmadı. Çalışmamızda tek tek genetik polimorfizmler incelendiğinde, bu kadar belirgin risk ortaya koyulmamıştır. Buna rağmen fazla sayıda polimorfizm içeren olguların hasta gruplarında biriktiği görülmüştür. Elde ettiğimiz çarpıcı sonuçlar, üzerinde düşünülmesi ve yeni çalışma stratejileri geliştirilmesi gerektiğini gösterir niteliktedir. Hasta sayımız az olmasına rağmen özellikle son analizlerimizin güvenilirliği açısından yeterli görünmektedir. Ek olarak gastrointestinal sistemi bir bütün olarak ele aldığımızda hasta sayımız daha tatminkar rakamlara ulaşmaktadır. Çalışmamızda tüm polimorfizmler tek tek değerlendirildiğinde, mevcut literatürle kısmen uyumlu kısmen uyumsuz; MTHFR A1298C ile artmış kolorektal kanser riski, TSER polimorfizmleri ile azalmış mide kanseri riski ve MTHFD G1958A polimorfizmleri ile artmış kolorektal kanser riski tespit edildi. Bunun yanında hiçbir polimorfizmle

pankreas kanseri ilişkisi kurulamadığı gibi, mide kanseri için artmış risk de tespit edilemedi.

Bir bütün olarak değerlendirildiğinde tek tek polimorfizmlerle gastrointestinal maligniteler arasında güçlü ilişkiler saptayamadık, bununla beraber hasta sayımız kombine analiz için yeterli olmamakla beraber ikili polimorfizm birliktelikleri için istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Buna karşın genetik polimorfizmleri adından bağımsız olarak sayıca fazla taşıyan olguların hasta gruplarında biriktikleri saptanmıştır. Özellikle pankreas kanseri için tek tek polimorfizmler bir anlam ifade etmezken fazla sayıda mutasyonun pankreas kanseri için ciddi bir risk faktörü olduğu görüldü. Buna karşın mide kanseri için istatistiksel anlamlı olmayan hafif risk artışları tespit edilmiştir. Bu durum TSER polimorfizmleri ile saptanan azalmış mide kanseri riskinin etkileşimi ile açıklanabilir. Öyle anlaşılıyor ki folat metabolizmasında rol alan enzimlerde genetik mutasyon sayısı arttıkça, folatın üstlendiği hassas metabolik süreçler aksamakta ve kansere giden yollar açılmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular mevcut literatürdeki bir çok birbirinden tutarsız verilere açıklama getirebilir. Tek genetik polimorfizmden ziyade genetik polimorfizmlerin artan sayısı karsinogenezde daha önemli rol oynuyor olabilir. Bu hipotezin doğrulanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda; mide kanserli, kolorektal kanserli ve pankreas kanserli hastalarda MTHFR, TS ve MTHFD gen polimorfizmlerini çalıştık ve bu hastalıklarla ilişkilerini araştırdık. Çalışmanın sonucunda hasta ve kontrol gruplarında serum folat, B12 vitamini ve homosistein düzeylerinde fark olmadığını gördük. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak MTHFR C677T gen polimorfizmleri ile hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmazken MTHFR A1298C polimorfizmleri ile kolorektal kanserli hasta grubunda risk artışı tespit ettik. Daha önceki çalışmalara benzer olarak MTHFR A1298C polimorfizmleri ile mide kanserli ve pankreas kanserli olgularla, kontrol grubu arasında fark bulunmadı Çalışmamızda TSER polimorfizmleri incelendiğinde; mevcut literatürden farklı olarak kolorektal ve pankreas kanseri için anlamlı fark bulunmazken, TSER polimorfizmlerinin mide kanseri için koruyucu rolü olabileceğini saptadık. Yine daha önceki çalışmalardan farklı olarak MTHFD T401C polimorfizmi ile her üç kanser arasında ilişki bulamadığımız gibi polimorfizm oranlarını mevcut literatürden farklı tespit ettik. Bununla beraber MTHFD G1958A polimorfizm oranlarını mevcut verilerden çok farklı tespit ettik, MTHFD G1958A varyant genotipleriyle kolorektal kanserli hasta grubu arasında ilişki tespit ettik, bu bulgu mevcut literatürdeki vahşi tiple yüksek kanser ilişkisi verileriyle uyumsuzdur. Yine daha önceki çalışmalardan farklı olarak MTHFD G1958A polimorfizmleriyle mide kanseri arasında ilişki tespit edilmedi. Mevcut literatürde pankreas kanseri ile MTHFD polimorfizmlerinin ilişkisini gösteren yeterli veri bulunamadı. Biz çalışmamızda pankreas kanseri ile MTHFD polimorfizmleri arasında ilişki saptamadık. Çalışmamızda literatürde geçmeyen MTHFD T401C polimorfizmi taşıyan olguların aynı zamanda yüksek oranda TSER ve MTHFD G1958A polimorfizmlerini de taşıdığı bulgusuna ulaştık. Ek olarak üç ve üstünde mutasyon içeren olguların anlamlı bir şekilde kanserli hasta gruplarında toplandını

gözlemledik. Literatürde bu çalışmadaki parametreleri hep birlikte değerlendiren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmanın önemi, gastroinestinal sistem tümörlerinin karsinogenezinde folik asit metabolizmasındaki enzimlerin polimorfizmlerinin önemini vurgulamaktır. Elde ettiğimiz bulgular daha geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmelidir.

7. ÖZET

Aktaş B. Mide, Pankreas ve Kolorektal Kanserlerin Gelişiminde Folat Metabolizma Yolağında Görevli Enzimlerin Genetik Polimorfizmlerinin (Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T ve A1298C, Metilentetrahidrofolat Dehidrogenaz ve Timidilat Sentetaz) Önemi, Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tezi, Ankara 2009

Mide kanseri, pankreas kanseri ve kolorektal kanser gastrointestinal sistemin en sık görülen üç kanseridir. Folik asit nükleik asit sentezi için gerekli olan metil grupların transferinde rol alır. Folik asit eksikliği ve folat metabolizmasında görevli enzimler olan MTHFR, MTHFD ve timidilat sentetaz'ın genetik polimorfizmleri mide, kolorektal, pankreas ve meme kanseri gibi birçok kanserin gelişiminde rol oynamaktadır. Bu çalışmada mide, pankreas ve kolorektal kanserli hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubunda MTHFR, TSER ve MTHFD gen polimorfizmleri ile serum folat, homosistein ve vitamin B12 seviyeleri değerlendirildi. (hasta sayıları sırasıyla n=31,30,30,30) Çalışmamızda; bütün grupların yaş, sigara içimi, alkol kullanımı, serum folat, homosistein ve vitamin B12 seviyeleri açısından değerlendirilmesinde, aralarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. MTHFR C677T polimorfizmi ile gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. MTHFR A1298C polimorfizmi ile kolorektal kanser riskinde artış tespit edilirken (p=0,02), mide kanseri ve pankreas kanseri ile ilişkisi bulunmadı. TSER polimorfizmlerinin mide kanseri üzerine koruyucu etkisi saptanırken (p=0,034), diğer kanserlerle ilişkisi bulunmadı. MTHFD T401C polimorfizmi ile her üç kanser arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. MTHFD G1958A polimorfizmleri ile kolorektal kanser arasında artmış risk ilişkisi tespit edildi (p=0,035). Bütün genler beraber ele alındığında, üç ve üstünde mutant allel birlikteliğinin kolorektal ve pankreas kanseri için artmış

risk taşıdığı bulundu (p değerleri sırasıyla; 0,004, 0,009). Ancak bu konuda mide kanseri için istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak, folat metabolizmasında görevli enzimlerin polimorfizmlerinin sayıca fazlalığı gastrointestinal sistem kanserlerinin gelişiminde etkili olabilir. Ancak geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Gastrointestinal kanserler, 5,10-metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR), Timidilat sentetaz (TS)

8. SUMMARY

Aktaş B. Importance of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), thymidylate synthase (TS) and methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD) in patients with gastric cancer, pancreatic and colorectal cancer, Ankara University of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2009

Gastric cancer, pancreatic cancer and colorectal cancer is three of the most common gastrointestinal system cancers. Folate metobolism supports the synthesis of nucleotides as well as the transfer of methyl groups. Polymorphisms in folate-metabolizing enzymes have been shown to affect risk of gastric cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer and other malignancies. We investigated associations between genetic variants in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), thymidylate synthase (TS), methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD) and gastric cancer, pancreatic cancer and colorectal cancer risk. In this study we evaluated serum folate, B12 levels and plasma homocystein level in patients with gastric cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer and healthy controls (n: 31, n: 30, n: 30, n: 30). In our study, no differences were found between these groups about age, smoking, alcohol, serum folat, B12, homosystein levels. There has been no differences in MTHFR C677T polymorphism between study groups . We have found that MTHFR A1298C polymorphism increased the risk of colorectal cancer (p=0.02). TSER polymorphism has been associated with a reduced risk of gastric cancer (p=0.034). There has been no differences in MTHFD T401C between study groups. MTHFD G1958A polymorphism has been associated with a increased risk among colorectal cancer (p=0.035) There has been increased risk of pancreatic cancer and colorectal cancer ıf there has been three and more mutant

alleles (p=0.009 and 0.004). No differences have been found between combination of three or more mutant alleles with gastric cancer risk.

In conclusion, multiple polymorphism of enzymes which are functionary in folate metobolism may be effective of development of gastrointestinal system cancers. More clinical study about these polymorphism are needed to show association with gastrointestinal system cancers.

Key words: gastrointestinal system cancers, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), thymidylate synthase (TS).

9. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.

2. Plummer M, Franceschi S, Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer. IARC Sci Publ. 2004;157:311-26.

3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58:71-96.

4. Demirer TJ. F.Uzunalimoğlu O, Küçük O. Diet and Stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey.Cancer Inst.1990:65:2344-48.

5. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995- 1999). T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Bakanlık Yayın No: 618, Ankara: s. 2002.

6. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. Gastrointest Cancer Res. 2009; 3:29-32.

7. Smans M, Boyle P, Muir CS. Cancer Mortality Atlas of the European Economic Community. Recent Results Cancer Res. 1989;114:253-68.

8. Turkdoğan MK, Akman N, Tuncer İ, et al. The high prevalance of Esophagial and gastric cancers in eastern Turkey. Med Biol Environn 1998;26:79-84.

9. Turkdogan MK, Testereci H, Akman N, Kahraman T, Kara K, Tuncer I, et al. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Tu r k e y. Turk J Gastroenterol 2003;14:50-3.

10. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol.2006;12:354-62.

11. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol. 2003 ;56:1-9.

12. Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch H, Gammon MD, Vaughan TL, Chow WH, Dubrow R, Schoenberg JB, Stanford JL, West AB, Rotterdam H, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Food group intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. Int J Cancer. 2008;123:852-60.

13. Bor S, Vardar R, Ormeci N, Memik F, Suleymanlar I, Oguz D, Colakoglu S,Yucesoy M, Turkdogan K, Gurel S, Dogan I, Yildirim B, Goral V, Dokmeci G, Okcu N, Duman D, Simsek I, Demir A. Prevalence patterns of gastric cancers in Turkey: model of a developing country with high occurrence of Helicobacter pylori. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:2242-5.

14. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol. 2004;31:450-64.

15. Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S; JPHC Study Group. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10 year follow-up of the JPHC Study Cohort I. Int J Cancer. 2002;102:39-44.

16. Durak I, Ormeci N, Akyol O, Canbolat O, Kavutçu M, Bülbül M. Adenosine deaminase, 5'-nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in gastric juices from patients with gastric cancer, ulcer, and atrophic gastritis. Dig Dis Sci. 1994;39:721-8.

17. Yasa MH, Bektas A, Yukselen V, Akbulut H, Camci C, Ormeci N. DNA analysis and DNA ploidy in gastric cancer and gastric precancerous lesions. Int J Clin Pract. 2005;59:1029-33.

18. Akbayr N. Cevıt R, Eğilmez R. Gastrik Kanserlerde Helicobacter pylori. histolojik tip. lokalizasyon ve metaplazi arasındaki ilişkiler. Endoskopi 2002:13:49-54.

19. De Vries AC, Kuipers EJ, Rauws EA. Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer: When Is the Horse Out of the Barn? Am J Gastroenterol. 2009 104:1342-5.

20. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med. 1995;333:32-41.

21. Ji J, Hemminki K. Second gastric cancers among patients with primary sporadic and familial cancers in Sweden. Gut. 2006;55:896-8.

22. Canzian F, Franceschi S, Plummer M, van Doorn LJ, Lu Y, Gioia-Patricola L,Vivas J, Lopez G, Severson RK, Schwartz AG, Muñoz N, Kato I. Genetic polymorphisms in mediators of inflammation and gastric precancerous lesions. Eur J Cancer Prev. 2008;17:178-83.

23. Gastric Cancers. www.uptodate.com

24. Correa P. Is gastric cancer preventable? Gut. 2004;53:1217-9.

25. Vainio H, Weiderpass E. Fruit and vegetables in cancer prevention. Nutr Cancer. 2006;54:111-42.

26. Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: early detection or early prevention? Eur J Cancer Prev. 2004;13:71-5.

27. Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Sohg H, Zhang L, Russell R, Xiao S. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. Chin Med J.2003;116:15-9.

28. Tredaniel J, Boffetta P. Buiatti E et ali: Tobacco smoking and gastic cance:review and meta-analysis. Int J cancer 1997,72:565-573

29. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol. 2004;31:450-64.

30. Neubauer AThiede C,Morgner A.et al.Cure of Helicobacter pylori infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma.J natl Cancer Inst.1997;89:1350-55

31. Wee A, Kang JY, Ten M H.Pylori and gastric cancer: correlation with gastritis, İntestinal metaplasia and tümör histology. Gut 33:1029-1032, 1992.

32. Peek R, Miller GG, Tham KT et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to CağA +Helicobacter pylori strains. Lab Invest 1995.71:1237-1241

33. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst. 1994;86:1600-1608.

34. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, Rajput A, Wiesner GL, Lindor NM, Burgart LJ, Toro TT, Lee D, Limacher JM, Shaw DW, Findlay MP, Reeve AE. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. Hum Mutat. 1999;14:249-255.

35. Dunbier A, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer. Adv Cancer Res.2001;83:55-65. Review.

36. Erichsen HC, Chanock SJ. SNPs in cancer research and treatment. Br J Cancer 2004;90:747–51

37. Altay Güvenir H, Emeksiz N, Ikizler N, Ormeci N. Diagnosis of gastric carcinoma by classification on feature projections. Artif Intell Med. 2004; 31:231-40.

38. Örmeci N, Maruyama M, Shigeru S. Mide kanserinin vertikal yayılımın değerlendirilmesinde endoskopik ultrasonografik bulgular. Ankara tıp Bülteni. 1987;9:123-134.

39. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN,Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345:725-30.

40. Macdonald JS, Schnall SF. Adjuvant treatment of gastric cancer. World J Surg. 1995;19:221-5.

41. Içli F, Karaoguz H, Akbulut H, Dinçol D, Demirkazik A, Cay F. Phase II study of a modified combination of etoposide, doxorubicin, and cisplatin for patients with advanced gastric cancer. J Surg Oncol. 1997;64:318-23.

41, Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A, Senler FC, Onur H, Icli F. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. Eur J Cancer Care. 2008;17:26-32.

42. Büyükçelik A, Onur H, Akbulut H, Bülent Y, Ensari A, Utkan G, Onal BS, Içli F.Expression of p53 protein and DNA flow cytometry in gastric adenocarcinoma: implications in patients treated with adjuvant etoposide, adriamycin and cisplatin. Tumori. 2005;91:302-8.

44. Albano JD, Ward E, Jemal A, Anderson R, Cokkinides VE, Murray T, Henley J,Liff J, Thun MJ. Cancer mortality in the United States by education level and race. J Natl Cancer Inst. 2007 ;99:1384-94.

45. Pancreatic Cancer. www.uptodate.com.

46. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA,et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 ;18:765-76.

47. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. Gastroenterology. 2006;131:1271-83.

48. Stolzenberg-Solomon RZ, Cross AJ, Silverman DT, Schairer C, Thompson FE, Kipnis V, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A, Sinha R. Meat and meat-mutagen intake and pancreatic cancer risk in the NIH-AARP cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:2664-75.

49. Bao Y, Michaud DS. Physical activity and pancreatic cancer risk: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:2671-82.

50. Lubin JH, Alavanja MC, Caporaso N, Brown LM, Brownson RC, Field RW,et al. Cigarette smoking and cancer risk: modeling total exposure and intensity. Am J Epidemiol. 2007;166:479-89.

51. Howe GR, Burch JD. Nutrition and pancreatic cancer. Cancer Causes Control.1996;7:69-82.

52. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Methionine and vitamin B6 intake and risk of pancreatic cancer: a prospective study of Swedish women and men.Gastroenterology. 2007;132:113-8.

53. Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiébaut AC, Hollenbeck AR, Leitzmann MF,Schatzkin A, Stolzenberg-Solomon RZ. Alcohol use and risk of pancreatic cancer:the NIH-AARP Diet and Health Study. Am J Epidemiol. 2009;169:1043-51.

54. Axilbund JE, Argani P, Kamiyama M, Palmisano E, Raben M, Borges M, Brune KA,Goggins M, Hruban RH, Klein AP. Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients. Cancer Biol Ther. 2009 ;8:131-5.

55. Hruban RH, Maitra A, Schulick R, Laheru D, Herman J, Kern SE, Goggins M.Emerging molecular biology of pancreatic cancer. Gastrointest Cancer Res. 2008 ;2:10-5.

56. Hruban RH, Maitra A, Goggins M. Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. Int J Clin Exp Pathol. 2008;1:306-16.

57 Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, Maitra A. Pancreatic carcinogenesis.Pancreatology. 2008;8:110-25.

58 Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet. 2004;363:1049-1057.

59. DiMagno EP, Malagelada JR, Taylor WF, Go VL. A prospective comparison of current diagnostic tests for pancreatic cancer. N Engl J Med. 1977;297:737-42.

60. Urrutia R, DiMagno EP. Genetic markers: the key to early diagnosis and improved survival in pancreatic cancer? Gastroenterology. 1996;110:306-10.

61. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, Hodgin MB,Sauter PK, Hruban RH, Riall TS, Schulick RD, Choti MA, Lillemoe KD, Yeo CJ. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience.J Gastrointest Surg. 2006;10:1199-210.

62. Yang GY, Wagner TD, Fuss M, Thomas CR Jr. Multimodality approaches for pancreatic cancer. CA Cancer J Clin. 2005;55:352-67.

63. Ozkan H, Kaya M, Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer. Hepatogastroenterology. 2003;50:1669-74.

64. Icli F, Akbulut H, Utkan G, Yalcin B, Dincol D, Isikdogan A, Demirkazik A,Onur H, Cay F, Büyükcelik A. Low molecular weight heparin (LMWH) increases the efficacy of cisplatinum plus gemcitabinee combination in advanced pancreatic cancer. J Surg Oncol. 2007 1;95:507-12.

65. Aung KL, Smith DB, Neoptolemos JP. Adjuvant therapy for pancreatic cancer.Expert Opin Pharmacother. 2007;8:2533-41.

66. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Calle EE, Cho E, Fraser GE, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Harnack L, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Larsson SC, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Virtanen MJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2007 3;99:1471-83.

67. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone M, Crisci R. Diet and cancer. Acta Biomed. 2006;77:118-23.

68. Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer.Prog Exp Tumor Res. 2003;37:1-24.

69. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med. 2000;342:1960-8.

70. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA.2003;289:1288-96.

71. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science. 2007;318:1108-13.

72. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ann Intern Med. 1993 ;119:836-43.

73. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis:road maps to cancer. World J Gastroenterol. 2007;13:3784-91.

74. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat,high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. N Engl J Med. 2000;342:1149-55.

75. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med. 2000;342:1946-52.

76. Smith D, Ballal M, Hodder R, Selvachandran SN, Cade D. The adenoma carcinoma sequence: an indoctrinated model for tumorigenesis, but is it always a clinical reality? Colorectal Dis. 2006;8:296-301.

77. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002;137:96-104.

78. Winawer SJ. Diagnosis and prevention of gastrointestinal malignancies. Semin Oncol. 1991;18:7-16.

79. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, Chaussade S, Baron JA. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst. 2009 ;101:256-66.

80. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. N Engl J Med 1994;331:1694.

81. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. Cell 1993;75:951.

82. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. Gastroenterol Clin North Am 1996;25:793.

83. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993;329:1982.

84. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanas A, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Loftus S, Morton DG; APPROVe Trial Investigators. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas.Gastroenterology. 2006;131:1674-82.

85. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. Ann Intern Med 2003;138:560.

86. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. J Natl Cancer Inst 1995;87:1114.

87. Colorectal Cancers. www.Uptodate.com.

88. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer. 2006;119:2657-64.

89. Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. Am J Clin Nutr. 1997;66:1564S-1571S.

90. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. Int J Cancer.2007;120:664-71.

91. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T,et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observationalstudy. Lancet. 2003;361:1496-501.

92. Obrador A. Fibre and colorectal cancer: a controversial question. Br J Nutr.2006 ;96:46-8.

93. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331:1669.

94. Rozen P, Fireman Z, Figer A, et al. Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. Cancer 1987;60:248.

95. Ponz de Leon M, Scapoli C, Zanghieri G, et al. Genetic transmission of colorectal cancer: exploratory data analysis from a population based registry. J Med Genet 1992;29:531.

96. Coban S, Yüksel O, Koçkar MC, Köklü S, Basar O, Tutkak H, Ormeci N. The significance of serum transforming growth factor beta 1 in detecting of gastric and colon cancers. Hepatogastroenterology. 2007;54:1472-6.

97. Akbulut H, Altuntas F, Akbulut KG, Ozturk G, Cindoruk M, Unal E, Icli F. Prognostic role of serum vascular endothelial growth factor, basic fibroblastgrowth factor and nitric oxide in patients with colorectal carcinoma. Cytokine. 2002 24;20:184-90.

98. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. Cancer Res 1998;58:1713.

99. Nelson RL, Persky V, Turyk M. Time trends in distal colorectal cancer subsite location related to age and how it affects choice of screening modality. J Surg Oncol 1998;69:235.

100. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991;324:709-15

101. Colquhoun PH, Wexner SD. Surgical management of colon cancer. Curr Gastroenterol Rep 2002;4:414.

102. Ersoy E, Akbulut H, Moray G. Effects of oxaliplatin and 5-fluorouracil on the healing of colon anastomoses. Surg Today. 2009;39:38-43.

103. Akbulut H, Icli F, Yalcin B, Demirkazik A, Onur H, Buyukcelik A, Utkan G.Activity of irinotecan, cisplatin and dacarbazine (CPD) combination in previously treated patients with advanced colorectal carcinoma. Exp Oncol. 2004;26:149-52.

104. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S.Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002;137:132-41.

105. Kim S, Baron JA, Mott LA, Burke CA, Church TR, McKeown-Eyssen GE, Cole BF,Haile RW, Sandler RS. Aspirin may be more effective in preventing colorectaladenomas in patients with higher BMI (United States). Cancer Causes Control. 2006;17:1299-304.

106. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. N Engl J Med. 2007;356:2131-42.

107. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2007;86:556-65.

108. Larsson SC, Bergkvist L, Rutegård J, Giovannucci E, Wolk A. Calcium and dairy food intakes are inversely associated with colorectal cancer risk in the Cohort of Swedish Men. Am J Clin Nutr. 2006;83:667-73;

109. Duthie SJ, Narayanan S, Sharp L, Little J, Basten G, Powers H. Folate, DNA stability and colo-rectal neoplasia. Proc Nutr Soc. 2004;63:571-8.

110. Jang H, Mason JB, Choi SW. Genetic and epigenetic interactions between folate and aging in carcinogenesis. J Nutr. 2005;135:2967S-2971S.

111. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia.Adv Cancer Res 1998;72:141–96.

112. Bird AP. The relationship of DNA methylation to cancer. Cancer Surv 1996;28:87–101.

113. Zing JM, Jones PA. Genetic and epigenetic aspects of DNA methylation on genome expression, mutation and carcinogenesis. Carcinogenesis 1997;18:869–82.

114. Baylin SB. Tying it all together: epigenetics, genetics, cell cycleand cancer. Science 1997;277:1948–9.

115. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. Nat Genet 1999;21:163–7.

116. Zhu SS, Mason J, Shi Y, Hu YB, Li RR, Wang M, et al. The interventional effect of folic acid on the development of gastric and other gastrointestinal cancers—clinical trial and follow-up for 7 years. Chin J Gastroenterol 2002;7:73–8.117.

117. Homann N, Tillonen J, Salaspuro M. Microbially produced acetaldehyde from ethanol may increase the risk of colon cancer via folate deficiency. Int J Cancer 2000;86:169–73.

118. Kim YI, Fawaz K, Knox T, Lee YM, Norton R, Libby E, Mason JB. Colonic mucosal concentrations of folate are accurately predicted by blood measurements of folate status among individuals ingesting physiologic quantities of folate. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:715–9.

119. Miller JW, Nadeau MR, Smith J, Smith D, Selhub J. Folate deficiency-induced homocysteinemia in rats: disruption of Sadenosylmethionine coordinate regulation of homocysteine metabolism. Biochem J 1994;298:415–9.

120. Lin D, Li H, Tan W, Miao X, Wang L. Genetic polymorphisms in folate-metabolizing enzymes and risk of gastroesophageal cancers: a potentialnutrient-gene interaction in cancer development. Forum Nutr. 2007;60:140-5.

121. Fang JY, Xiao SD. Folic acid, polymorphism of methyl-group metabolism genes,and DNA methylation in relation to GI carcinogenesis. J Gastroenterol. 2003;38:821-9.

122. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrition interaction in carcinogenesis. Nutr Rev 2000;58:205–17.

123. Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, van den Brandt PA. Intake of dietary folate vitamins and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. Cancer 2002;95:1421–33.

124. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:227–34.

125. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. DNA methylation and genetic instability in colorectal cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:2545–50.

126. Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. Nature 1993;366:362–5.

127. Kundu TK, Rao MRS. CpG islands in chromatin organization and gene expression. J Biochem (Tokyo) 1999;125:217–22.

128. Rampersaud GC, Kauwell GPA, Hutson AD, Cerda JJ, Bailey LB. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. Am J Clin Nutr 2000;72: 998–1003.

129. Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, James SJ, Pogribny IP, Miller BJ, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. J Nutr 1998;128:1204–12.

130. Fenech M, Aitken C, Rinaldi J. Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. Carcinogenesis 1998;19:1163–71.

131. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B12 in genomic stability of human cells. Mutation Res 2001;475:57–67.

132. O'Broin S, Kelleher B. Microbiological assay on microtitre plate in serum and red cells. J Clin Pathol 1992;45:344–7.

133. Pogribny IP, Basnakian AG, Miller BJ, Lopatina NG, Poirier LA, James SJ, et al. Breaks in genomic DNA and within the p53 gene are associated with they induce hypomethylation in livers of folate/methyl-deficient rats. Cancer Res 1995;55:1894–901.

134. Kim YI, Pogribny IP, Basnakian AG, Miller JW, Selhub J, James SJ, et al. Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within the p53 tumor suppressor gene. Am J Clin Nutr 1997;65:46–52.

135. Balaghi M, Wagner C. DNA methylation in folate deficiency: use of CpG methylase. Biochem Biophys Res Commun 1993;193:1184–90.

136. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. J Nutr 2000;130:129–32.

137. Xiao SD, Meng XJ, Shi Y, Hu YB, Zhu SS, Wang CW, et al. Interventional study of high-dose folic acid in gastric carcinogenesis in beagles. Gut 2002;50:61–4.

138. Fang JY, Xiao SD, Zhu SS, Yuan JM, Qiu DK, Jiang SJ. Relationship of the plasma folic acid and the status of DNA methylation in human gastric cancer. J Gastroenterol 1997;32:171–5.

139. Fang JY, Zhu SS, Xiao SD, Jiang SJ, Shi Y, Chen XY, et al. Studies on the hypomethylation of c-myc, c-Ha-ras oncogenes and histopathological changes in human gastric carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1996;11:1079–82

140. Choi SW, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis. J Nutr 2002;132:2413S–8S.

141. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. Int J Cancer 2002;102:545–7.

142. Khosraviani K, Weir HP, Hamilton P, Moorehead J, Williamson K. Effect of folate supplementation on mucosal cell proliferation in high-risk patients for colon cancer. Gut 2002;51:195–9.

143. Benito E, Stiggelbout A, Bosch FX, Obrador A, Kaldor J, Mulet M, et al. Nutritional factors in colorectal cancer risk: a casecontrol study in Majorca. Int J Cancer 1991;49:161–7.

144. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. J Natl Cancer Inst 1993;85:875–85.

145. Eichholzer M, Luthy F, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. Wsiss Med Wkly 2001;131:539–49.

146. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 1989;97:255–9.

147. Kim Y, Fawaz K, Knox T, Lee YM, Norton R, Arora S, et al. Colonic mucosal concentrations of folate correlate well with bolld measurements of folate status in persons with colorectal polyps. Am J Clin Nutr 1998;68:866–72.

148. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K. Serum folate, homocysteine, and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. Br J Cancer 1999;79:1917–21.

149. Porcelli B, Frost B, Rosi F, Arezzine L, Civitelli S, Tanzini G, et al. Levels of folic acid in plasma and in red blood cells of colorectal cancer patients. Biomed Pharmacother 1996;50:303–5.

150. Li D, Ahmed M, Li Y, Jiao L, Chou TH, Wolff RA, Lenzi R, Evans DB, Bondy ML, Pisters PW, Abbruzzese JL, Hassan MM. 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and the risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 200514:1470-6.

151. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. Clin Invest Med. 2001;24:56-9.

152. Homberger A, Linnebank M, Winter C, Willenbring H, Marquardt T, Harms E, Koch HG. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. Eur J Hum Genet. 2000;8:725-9.

153. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol Genet Metab. 1998 ;64:169-72.

154. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, Selhub J. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid to 5-methyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. J Nutr. 2000;130:2238-42.

155. Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. Am J Hum Genet. 1995;56:1052-9.

156. Song C, Xing D, Tan W, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. Cancer Res 2001;61:3272 – 5.

157. Miao X, Xing D, Tan W, et al. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk Chinese population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11:1454 – 8.

158. Shrubsole MJ, Gao YT, Cai Q, et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake, and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:190 – 6.

159. Saffroy R, Pham P, Chiappini F, et al. The MTHFR 677C > T polymorphism is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis. Carcinogenesis 2004;25:1443 – 8.

160. Lin J, Spitz MR, Wang Y, et al. Polymorphisms of folate metabolic genes and susceptibility to bladder cancer: a case-control study. Carcinogenesis 2004;25:1639 – 1647.

161. Cicek MS, Nock NL, Li L, et al. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C genotypes and haplotypes and prostate cancer risk and aggressiveness. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:1331 – 6.

162. Piyathilake CJ, Macaluso M, Johanning GL, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia. Anticancer Res 2000;20:1751 – 7.

163. Chen J, Giovannucci EL, Hunter DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women: an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. J Nutr 1999;129:560 – 4S.

164. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. Cancer Res 1997;57:1098 – 102.

165. Giovannucci E, Chen J, Smith-Warner SA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase, alcohol dehydrogenase, diet, and risk of colorectal adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:970 – 9.

166. Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:12810 – 5.

167. Matsuo K, Suzuki R, Hamajima N, et al. Association between polymorphisms of folate- and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma. Blood 2001;97:3205 – 9.

168. Demuth K, Moatti N, Hanon O, Benoit MO, Safar M, Girerd X. Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:1838-43.

169. Ryan BM, Molloy AM, McManus R, Arfin Q, Kelleher D, Scott JM, Weir DG. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in colorectal cancer: role in tumor development and significance of allelic loss in tumor progression. Int J Gastrointest Cancer. 2001;30:105-11.

170. Zeybek U, Yaylim I, Yilmaz H, Ağaçhan B, Ergen A, Arikan S, Bayrak S, Isbir T. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer. Cell Biochem Funct. 2007;25:419-22.

171. Curtin K, Ulrich CM, Samowitz WS, Bigler J, Caan B, Potter JD, Slattery ML. Thymidylate synthase polymorphisms and colon cancer: associations with tumor stage, tumor characteristics and survival. Int J Cancer. 2007;120:2226-32.

172. Wang L, Miao X, Tan W, Lu X, Zhao P, Zhao X, Shan Y, Li H, Lin D. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase and risk of pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:743-51.

173. Hubner RA, Liu JF, Sellick GS, Logan RF, Houlston RS, Muir KR. Thymidylate synthase polymorphisms, folate and B-vitamin intake, and risk of colorectal adenoma. Br J Cancer. 2007;97:1449-56.

174. Xu WH, Long JR, Zheng W, Ruan ZX, Cai Q, Cheng JR, Zhao GM, Xiang YB, Shu XO. Association of thymidylate synthase gene with endometrial cancer risk in a Chinese population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 ;18:579-84.

175. Zhang Z, Xu Y, Zhou J, Wang X, Wang L, Hu X, Guo J, Wei Q, Shen H. Polymorphisms of thymidylate synthase in the 5'- and 3'-untranslated regions associated with risk of gastric cancer in South China: a case-control analysis. Carcinogenesis. 2005;26:1764-9

176. Süzen HS, Yüce N, Güvenç G, Duydu Y, Erke T. TYMS and DPYD polymorphisms in a Turkish population. Eur J Clin Pharmacol. 2005 ;61:881-9

177. Ott K, Vogelsang H, Marton N, Becker K, Lordick F, Kobl M, Schuhmacher C,Novotny A, Mueller J, Fink U, Ulm K, Siewert JR, Höfler H, Keller G. The thymidylate synthase tandem repeat promoter polymorphism: A predictor for tumor-related survival in neoadjuvant treated locally advanced gastric cancer.Int J Cancer. 2006;119:2885-94.

178. Chen J, Hunter DJ, Stampfer MJ, Kyte C, Chan W, Wetmur JG, Mosig R, Selhub J, Ma J (2003) Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region modifies the risk and survival of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 12: 958–962

179. Wang L, Ke Q, Chen W, Wang J, Tan Y, Zhou Y, Hua Z, Ding W, Niu J, Shen J, Zhang Z, Wang X, Xu Y, Shen H. Polymorphisms of MTHFD, plasma homocysteine levels, and risk of gastric cancer in a high-risk Chinese population. Clin Cancer Res. 2007 15;13:2526-32.

180. Ulrich CM, Bigler J, Bostick R, Fosdick L, Potter JD (2002) Thymidylate synthase promoter polymorphism, interaction with folate intake, and risk of colorectal adenomas. Cancer Res 62: 3361–3364

181. Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, Greene EA, Farin FM, Potter JD (2000) Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 9: 1381–1385

182. Ulrich CM, Curtin K, Potter JD, Bigler J, Caan B, Slattery ML (2005) Polymorphisms in the reduced folate carrier, thymidylate synthase, or methionine synthase and risk of colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14: 2509–2516

183. van den Donk M, Visker MH, Harryvan JL, Kok FJ, Kampman E (2007) Dietary intake of B-vitamins, polymorphisms in thymidylate synthase and serine hydroxymethyltransferase 1, and colorectal adenoma risk: a Dutch case–control study. Cancer Lett 250: 146–153

184. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R (1998) A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. Mol Genet Metab 64: 169–172

185. Taşcıoglu N, Saatci Ç, Özkul Y. Gastrointestinal sistem kanserlerinde Metilentetrahidrofolat redüktaz geni 677C-T polimorfizminin incelenmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi 2006 15:41-45

186. Eaton AM, Sandler R, Carethers JM, Millikan RC, Galanko J, Keku TO. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677 and 1298 polymorphisms, folate intake, and microsatellite instability in colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:2023-9.

187. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, Willett WC, Selhub J, Hennekens CH, Rozen R (1997) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. Cancer Res 57: 1098–1102

188. Sun L, Sun YH, Wang B, Cao HY, Yu C. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and susceptibility to gastric cancer in Chinese populations: a meta-analysis. Eur J Cancer Prev. 2008;17:446-52.

189. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta analysis. J Hum Genet. 2006;51:618-24.

190. Graziano F, Kawakami K, Ruzzo A, Watanabe G, Santini D, Pizzagalli F, Bisonni R, Mari D, Floriani I, Catalano V, Silva R, Tonini G, Torri V, Giustini L, Magnani M. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T gene polymorphism, gastric cancer susceptibility and genomic DNA hypomethylation in an at-risk Italian population. Int J Cancer. 2006 1;118:628-32.

191. Nisevic I, Dinic J, Nikolic A, Djordjevic V, Lukic S, Ugljesic M, Andjelic-Jelic M, Petrovic-Stanojevic N, Radojkovic D. MTHFR C677T polymorphismin chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. Cell Biochem Funct. 2008;26:659-63.

192. Chen J, Hunter DJ, Stampfer MJ, Kyte C, Chan W, Wetmur JG, Mosig R, Selhub J, Ma J. Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region modifies the risk and survival of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12:958-62.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU
RESEARCH ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, ANKARA UNIVERSITY
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	
	PROTOKOL ADI	Mide, pankreas ve kolorektal kanserlerde folat metabolizmasındaki enzimlerin genetik polimorfizmlerinin (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, timidilat sentetaz) önemi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof.Dr.Necati Örmeci
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BİLGİLER	Belge Adı	Değişiklik No. / Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 138-4060	Tarih: 22 Eylül 2008
	Araştırma protokolüne tamamen uyulmak, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönergenin 11/h maddesi gereği sorumluluk araştırıcılara ait olmak üzere bütçesi temin edildiği taktirde klinik araştırmanın fakültemizde yürütülmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oybirliği ile karar verildi	

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ayhan Başkan	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Efser Kerimoğlu Başkan Yardımcısı	Çocuk Psikiyatrisi	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Özden Palaoğlu Sekreter	Farmakoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	

Prof. Dr. Ragıp Çam Üye	Genel Cerrahi	Ankara Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr.Handan Onur Üye	Tıbbi Onkoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	Rahatsız
Prof.Dr. Ajlan Tükün Üye	Tıbbi Genetik	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof.Dr. Esra Erden Üye	Patoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Aydan İkincioğulları Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Erdal Onar Üye	Hukuk	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E	Toplantıda
Prof. Dr. Yasemin Oğuz Üye	Deontoloji	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Prof. Dr. Bülent Gümüşel Üye	Farmakoloji-Eczacı	Hacettepe Üniv. Eczacılık Fakültesi	E	
Doç.Dr.Aslıhan Avcı Üye	Biyokimya	Ankara Tıp Fakültesi	K	
Gülsüm Aslan	Sağlık Mesleği Dışı	Emekli	K	Rahatsız