

**T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Genetik Anabilim Dalı**

**Danışman Y.Doç.Dr.Senha
HACIHANEFİOĞLU**

40803

**MNU (N-METİL-N-NİTROZÜRE) İLE
OLUŞTURULAN KOLON TÜMÖRÜ MODELİNDE
DENEKLERİN Ca , Zn VE CEA SEVİYELERİ
AÇISINDAN İNCELENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Handan TUNCEL

İSTANBUL-1994

TESEKKÜR:

Tezimin gerçekleşmesi için gerekli ortam ve malzemeyi sağlayan sayın hocalarım İ.Ü.Genetik ve Teratoloji Araştırma Merkezi müdürü ve Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü Başkanı Prof.Dr.Asım Cenani'ye, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Sinan Önen'e, danışmanım İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü Genetik Anabilim Dalı Başkanı Y.Doç.Dr.Seniha Hacıhanefioğlu'na teşekkürü zevkli bir borç bilirim.

Ayrıca A.A.Spektrofotometre'sinin kullanılmasında tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen Biyofizik Anabilim Dalı Araş.Gör.'lisi M.sc.Yunus Karakoa; patolojik tanın konulmasında yardımcı olan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Süha Göksel ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uz.Dr.Tayfun Karahasanoęlu'na teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen genç meslektaşlarım Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümü öğrencileri Mahmud Akyol ve Murat Arslan'a teşekkür eder,deneysel araştırmalara olan meraklarının devamını dilerim.

Tezimde olduğu gibi tüm hayatım boyunca her konuda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ise her zaman minnettar kalacağım.

Handan TUNCEL

İÇİNDEKİLER :

-GİRİŞ.....	1
-GENEL BİLGİLER	2-22
1-Kanser	
A) Tanımlama ve isimlendirme.....	2-3
B) Epidemiyoloji.....	3-4
2- Karsinogenez Mekanizmaları	
A)Genetik değişkenliğin rolü.....	5
B) Karsinojenlerin rolü.....	5-6
C) Virüslerin rolü	6-7
3- Tümörlerin karakteristik özellikleri.....	7-9
4- Malign tümörlere karşı konağın immün yanıtları	9
5- Kanser tanısı	10-11
6- Klinik görüşler.....	11-13
7- KALIN BAĞIRSAK	
A) Normal anatomi ve histolojisi.....	13-14
B) Tümöral polipler.....	14-16
C) Malign tümörler	16-18
8- Karsinoembriyonik antijen (CEA).....	18-19
9- Kalsiyum (Ca).....	20
10-Çinko (Zn).....	21
11-Nitrozamidler.....	21-22
-MATERYAL ve METOD	23-25
-BULGULAR.....	26-39
-İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME.....	40-42
-TARTIŞMA.....	43-44
-ÖZET.....	45
-SUMMARY	46
-ÖZGEÇMİŞ.....	47
-KAYNAKLAR.....	48-56

GİRİŞ:

Kolorektal kanser biyolojisi , çok aşamalı karsinogenez terimi çerçevesinde tartışılmaktadır. Adım tarzi ilerleyen kanser gelişimi :
-Birinci adım : Proliferatif kontrolün kaybı
-İkinci adım : Adenom gelişimi
-Üçüncü adım : Malign değişim şeklinde özetlenebilir (9).

Kolorektal kanserler ,moleküler genetik açısından en iyi anlaşılan kanserler arasında en yaygın insan kanseridir (33).

Ayrıca popülasyon genetiği açısından incelendiğinde ailesel risk faktörleri gözardı edilemez.Genel toplumdaki kolorektal kanserin düşük bir geçiş derecesi ile otozomal dominant bir biçimde taşındığına inanılmaktadır (11,18).

Kanser ölümleri arasında önemli bir paya sahip olan kolorektal kanser konusundaki çalışmalar birçok yönden çok yoğun olarak sürdürülmektedir. Özellikle diet alışkanlığının etkinliği konusunda dikkat çekici bulgular mevcuttur (30,26,4).

Diette Ca'un , kolon kanserlerinin oluşumunu engelleyici rolü üzerinde durulmakta ; Ca bakımından zengin dietlerle beslenen topluluklarda risk oranının düştüğü belirtilmektedir (47,2). Zn ise yine karsinogenez mekanizmalarıyla ilişkilidir ve vücut çinko konsantrasyonuna diyetle alınan kalsiyum miktarının etkili olduğu konusunda çeşitli araştırmalar mevcuttur (19,22).

Karsinoembriyonik antijen (CEA),kolorektal kanserlerin takibinde önemli bir tümör belirleyicidir ;yapısı ve kullanımındaki etkinliği konusunda çok sayıda çalışma sunulmuştur (1,5,10,86).

Kanser oluşum mekanizmalarının incelenmesinde kullanılan deneysel modellerden biri de MNU (N-methyl-N-Nitrosurea) ile oluşturulan modeldir (3,13,32,54,76,81).

Bu çalışmadaki amacımız , MNU kullanılarak oluşturulan kolon tümörü modelinde Ca,Zn, ve CEA seviyelerinin değişimini erken dönemde (6.Aya kadar) incelemek ve karsinogenez aşamalarıyla ilişkisini araştırmaktır. Daha sonraki araştırmalarda sonuçlarımızın ışığında , bu deneysel model üzerinde değişik diet içeriklerinin etkinliğini incelemeyi de düşünmekteyiz.

GENEL BİLGİLER

1. KANSER:

A.Tanımlama ve isimlendirme:

- 1.Hipertrofi: Bir hücrenin boyutunun artmasıdır; bunun sonucunda doku kitlesi artar. Hücresel çoğalma kontrollüdür.
- 2.Hiperplazi: Hücre sayısındaki artıştır, bu da yine doku kitlesinde büyümeye neden olur.
- 3.Metaplazi : Olgun bir doku tipinin diğerine dönüşmesidir; genellikle değişim, daha basit tipe dönüşüm şeklindedir.
- 4.Displazi : Kelime anlamıyla anormal gelişmeyi ifade etmektedir. Ancak bu terimin daha "sınırlı" olarak kullanıldığı bazı durumlar da vardır.
 - a.Displastik (malformasyonlu) böbrek gibi bazı konjenital defektlerde kullanılır.
 - b.Daha sık olarak, malign neoplastik değişikliklerin prekürsörü olduğu düşünülen anormallikler için kullanılır. Bu tanım düzensiz yapı, pleomorfizm (şekil ve büyüklük farkları), genellikle garip lokalizasyonla sık mitozlar ve alışılmadık dışında iri, hiperkromatik (koyu boyanan) çekirdekleri kapsar.
- 5.Anaplazi : Hücrenin normal morfolojik ve fonksiyonel karakteristiğidir. Pratikte anaplazi malignite ile eş anlamlı olarak kullanılır (örneğin kanser ile).
 - a.Anoplastik hücreler, benzer dokunun daha primitif hücrelerinin özelliklerini taşımaktadır. Hücreler ne kadar primitif (embriyonik) ise, o kadar anoplastiktir, denir.
 - b.Anaplazinin kelime anlamı "geriye doğru şekillenmedir". Ancak anoplastik süreç, özelleşmiş hücrelerin progressif kaybı ya da dediferansiyasyonu değil, diferansiye bir hücreyi oluşturma eksikliğidir. Böylelikle, malignitenin dediferansiyasyona bağlı olduğu düşüncesi de ortadan kalkmıştır.
- 6.Neoplazi : Hücrelerin, gelişmelerini yöneten normal kontrol mekanizmalarına yanıt vermeksizin, otonom olarak çoğalmasıdır. Araştırmacılar, klinisyenler ve benzer kişilerce sıklıkla kanserle eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Oysa ki neoplazi benign ya da malign olabilir.

a.Benign tümörler lokal dokulara doğru uzanır ancak invazyon oluş turmazlar,aynı şekilde uzak bölgelere de yayılmazlar.Genellikle iyi bir prognaza sahiptirler.

b.Malign tümörler sıklıkla kanser olarak adlandırılırlar, lokal dokulara invaze olur, uzak doku ve organlara yayılırlar (metastaz yaparlar). Genellikle kötü prognozlu olup, kaynaktan çıktıkları hücreye göre isim alırlar.

- Karsinomlar ektoderm ve endoderm kaynaklanan malignitelere dir.
- Sarkomlar mezoderm orjinli malignitelere dir.
- Karsinom ve sarkomlar histopatolojilerini gösteren, kendilerini daha iyi tanımlayan terimlerle adlandırılmıştır; örneğin leiomyo - sarkom (düz kas), skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom (glandüler).
- Lösemiler hematopoetik serinin, lenfomalar ise immün sistemin malign neoplazileridir.

7.Tümör :Kelimesi iltihapsal bir kitleyi de içerebilen (örneğin apse) herhangi bir şişliği tanımlar; oysa bu terim neoplazi ve hatta kanser ile eş anlamlı hale gelmiştir.

B.Epidemiyoloji

- 1.Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser ölüm nedenleri arasında %20 ile ikinci sıklıkta yer almaktadır.
- 2.Ancak kanserin dünya çapında bu kadar ön planda olmadığı bilinmelidir.Çünkü az gelişmiş ülkelerde beslenme bozukluğu ve parazitik infeksiyonlar (sıtma gibi) hala, kanserden daha sık oranda ölüme neden olmaktadır.
- 3.Risk faktörleri kanser sıklığının artmasıyla ilgili olduğuna inanılan dört önemli faktör yaş, beslenme, çevre ve genetik yapıdır.

a.Yaş

- (1)İlerleyen yaş ile, karsinojenlerin etkilerini gösterecek daha uzun süreye sahip olduğu düşünülmektedir; buna ek olarak yaşlanan insanların immünolojik savunması gençlere göre daha az etkilidir.
- (2)Kanserin her yaşta ortaya çıkabileceğini hatırlamak gerekir.Konjenital neoplazmlar vardır.1 ile 14 yaş arasındaki grupta, ölüm nedenleri arasında, kazalardan sonra kanser %11 ile ikinci sıradadır.

b.Beslenme

- (1)Kanser oranındaki coğrafi farklılıklar kısmen beslenme alışkanlıklarının farklı olmasıyla açıklanabilir.
 - (a) Fütme besinlerinin kimyasal karsinojenler oluşturduğu bilinmektedir.Çok yüksek oranda özofagus kanserinin görüldüğü İzlanda'da fütme balık tüketimi oldukça fazladır.
 - (b) Liften zengin, hayvansal yağ ve rafine karbonhidrattan fakir besinlerin kolorektal kanseri önlediği düşünülmektedir.Böyle bir diete sahip Afrika'nın Bantu larında kolorektal kanseri hemen hemen hiç yoktur.
 - (c) Japonya'da yaşayan Japonlarda mide kanseri sıklığı Hawai'e yerleşip, batı tipi beslenme alışkanlığı edinmiş Japonlara göre iki kat fazladır.Ancak tek

başına diet de herşeyi açıklamamaktadır; çünkü Hawai'de yaşayan Japonlar' da yine de mide kanseri sıklığı aynı bölgede yaşayan diğer uluslara göre yüksektir. (2) Alkollü içecekler uzun süre çok miktarda ve sık sık içildiğinde karsinogenesisize etki etmektedir.

- (a) Alkol tek başına karsinojenik gibi görünmese de alkollü içeceklerin içindeki diğer maddelerin etkilerini ve karsinojenlerin emilimini arttırlar.
- (b) Alkolün karsinojenik etkisi, özellikle karaciğer hücrelerinde ve tütün kullanımı ile birleştiğinde özofagus, farenks mukozası ve ağız boşluğunda belirgin olmaktadır. Birden çok primer kanser, sirozlarda siroz olmayanlara oranla iki kat daha fazladır.

c.Çevre

Yüksek kanser sıklığı ile ilişkili çevresel etkenler, radyasyon ve kimyasal kirlenme dir. Endüstrileşme ve gelişme, buna ek olarak infeksiyon ve beslenme sorunlarının halledilmiş olması, paralelinde kanser sıklığında relatif bir artışı beraberinde getir miştir.

- (1) Kırsal bölgelere göre hava ve su kirliliği fazla olan kentsel yerleşimlerde başta akciğer olmak üzere, kanser oranı yüksektir.
- (2) Akciğer kanseri sigara içenlerde, içmeyenlere oranla çok daha fazladır; sigara ayrıca ağız, farenks, larenks ve mesane kanseriyle de ilişkilidir.
- (3) Bazı ajanlarla (örneğin, asbest veya vinil klorid) karşı karşıya kalan, endüstri kollarında çalışanlarda da diğer popülasyona göre kanser riski yüksektir.
- (4) Seksüel ilişki de kanserle ilişkili olabilir.

(a) Karsinojen yada kokarsinojen olma olasılığı bulunan bazı ajanların (örneğin, bazı virüsler) cinsel yolla bulaşması söz konusudur.

(b) Kadın üreme sisteminde serviks, malignite ve malignite prekürsörleri ile en yakından ilgili olan bölgedir.

- (i) Serviks, başta herpes simpleks tip 2 virüsü ile olmak üzere, enfekte olduğunda tümörlere daha duyarlı hale gelir.
- (ii) Skuamöz hücreli tümörler en sık skuamöz kolumnar birleşim yerinde başladığından infeksiyona bağlı irritasyon sonucu bu bölgede ortaya çıkan hiperplaziler, etyolojide rol oynayabilir.
- (iii) Yalnız herpes simpleks tip 2 ve insan papilloma virüsü büyüten hücrelerin çekirdeğini tekrar programlayabilir nitelikte gözükmektedir. Bu nedenle bu etkenler serviks kanserine neden olabilir.

d. Genetik yapı

Bazı ailelerde kansere eğilim olması herediter gibi gözükmektedir. Herediter olmayan kromozom anomalleri de bazı kanserlerin riskini arttırmaktadır.

(1) Klinik gözlemler, bazı kanser tiplerinin Mendel'in yasalarına göre kalıtım gösterdiğine işaret etmektedir. Örneğin, kseroderma pigmentozum, kolonun ailevi polipozisi, multipli endokrin tümör sendromlarının görüldüğü ailelerde tümör sıklığı, birden fazladır ve sıklıkla erken yaşta görülür.

(2) Primer immün yetmezliği olan çocuklarda, lenfoid malignite sıklığı oldukça yüksektir.

(3) Down sendromu olan kişilerde (21. kromozom anomallisi) normal popülasyona oranla, akut lösemi sıklığı 4-30 kat daha fazladır.

(4) Burkitt Lenfoması 8. ve 14. kromozomda meydana gelen translokasyonla ilişkilidir.

2.KARSİNOGENEZ MEKANİZMALARI:

Normal hücreden tamamen malign olana değişim sırasında, birçok basamak dikkati çeker.İlk basamak aşikar olarak tek bir hücrede meydana gelir(Örneğin, kanserin bir monoklonal hastalık oluşu).İlk tümöral hücrede değişim (mutasyon) rastlantısal bir olaydır.Herhangi bir etiyolojik faktör, belirli bir hücredeki transtomasyon olasılığını artırır; ancak bunu nasıl yaptığı hala bilinmemektedir.

A.Genetik değişkenliğin rolü

1.İlk transformasyondaki rolü

a. Genetik yapının stabil olmaması (tümöral durumda daha belirgin) nedeniyle, mutant hücreler meydana gelir.Bunların bir kısmı ya metabolik dezavantajlar ya da immün mekanizmalar nedeniyle yok olur; fakat çok seyrek olarak bir hücre diğerlerine göre üstünlük sağlayarak, bir popülasyon oluşmasını sağlar.

b. Zamanla bu seçici süreç, tam gelişmiş bir kanserin özelliklerini taşıyan anormal hücre artışına yol açar.

2.Sonraki rol

a. Kanseröz fenotip sabit değildir.Zamanla hücre bölünmesinin devam etmesi ve tümöral olayın ilerlemesi ile, bir takım alt gruplar ortaya çıkabilir(tek bir kanserin çeşitliliği).

b. Bu klonal farklılıklar hem morfolojik hem de biyokimyasal olarak saptanabilir. Her alt grubun morfolojik, antijenik yapısı farklıdır.

c. Kanser hücreleri bir tip klonal evrim gösterirler; buna göre en agresif, hızlı gelişen ve invaziv olan klonlar seleksiyon sonucu kalırlar.Her türlü bilinen tedaviye dirençli ve genellikle öldürücü olan klonlar, bu tiptir.

3.Mutasyon varsayımı

a. Birçok tümör,tutulan hücrelerdeki kalıtım ile aktarılabilen bir değişikliklerle ilişkilidir. Normal bir hücreden tümöral bir hücreye dönüşüm, hücrenin genetik yapısındaki değişikliklerle (mutasyon) ilişkilidir.Bu değişikliklerde kalıtım, kimyasal maddeler, fiziksel ajanlar, radyasyon ve virüslerin rolü olabilir.

b. Birçok araştırmacı tümörlerin, hücrelerin genetik yapısında meydana gelen, birçok faktör ve basamaktan oluşan, ilerleyen bir mutasyon sonucu geliştiğini düşünmektedir.Mutasyon varsayımı bazı savlarla desteklenmektedir:

- Tüm karsinojenler(kimyasal maddeler, radyasyon ve virüslerde dahil) mutasyon yapıcı etkilidirler (mutajenik).
- Kseroderma pigmentosa'da olduğu gibi, bozuk DNA tamir mekanizmaları, artmış tümör riski ile ilişkilidir.
- Tümör klonal bir hastalıktır.

B.Karsinojenlerin rolü

1. Karsinojen olarak bilinen tüm ajanların değişmez özelliği, DNA ile olan etkileşimleridir.Bu etkileşim, üç ana karsinojen grubu olan kimyasal maddeler, virüsler ve iyonize ışınlar için aşikardır.Bu ajanlar çekirdekteki DNA ile bağlantı kurarak, genetik bilginin yanlış kodlanmasına neden olurlar.

2. Birçok karsinojen(sıklıkla kimyasal tabiatla olanlar), hücresel enzimlerle metabolik olarak aktive edilmelidir.Uygun enzimlerin yokluğunda, transformasyon gerçekleşmez.

3. Tümör en azından iki basamaklı bir olaydır (en azından deneysel koşullarda); başlangıç (ilk etkili darbe) ve yükselme (tümörün tam olarak ortaya çıkması için başka ajanlar gerekir).

a. Bir "başlatıcı" (initiator) DNA yapısında değişikliklere neden olur ve mutajeniktir.

b. "Artırıcı" (promoter) ise mutasyona uğramış hücrelerin çoğalmasını uyarır; bunu da hücre membranında gerçekleştirir. Promoter tek başına karsinojen değildir ve kanseri meydana getirmek için başlatıcılardan sonra etki etmeleri gerekir.

c. İki ya da daha fazla "başlatıcı", birlikte etki ederek, transformasyona neden olabilirler (kokarsinogenez).

C. Virüslerin rolü

1. Genel görüşler

a. Virüsler (fonksiyon olarak) genetik materyali bloke ederler. Böylece hücrenin içine giren virüs, genetik bilgiyi değiştirebilir, bu da diğer hücrelere aktarılır.

b. Tümöral dönüşüm DNA yada RNA tip virüslerle oluşabilir; bazı deneysel sistemlerde bu transformasyon durumunu korumak için viral genlere gereksinim vardır. Tümöral değişim, yeni genetik bilginin virüsten DNA nükleotid parçaları halinde konağın hücresel genomunun integrasyonunu kapsar.

2. Retrovirüs ve onkogenler

a. Retrovirüsler RNA virüsüdür. Konak hücre DNA'sına integre olan bir DNA (proviral DNA) oluşturarak çoğalırlar. İntegre olan provirüs, konak hücre geni gibi davranır ve genetik bilgiyi daha sonrakilere aktarır.

(1) Bazı retrovirüsler malign transformasyona yol açabilir, bir ya da daha fazla nükleotid dizisine sahiptir. Bunlara viral onkogenler (v-onc) denir. Belli bazı viral-onkogenlerin deneysel sistemlerde kansere yol açabileceği gösterilmiştir, bazı virüslerin insanda kanser oluşturduğuna dair kuvvetli bulgular varsa da, bu kesin olarak ispatlanmış değildir.

(2) Ökaryotik hücrelerde, viral onkogenlerinkine eş ya da çok benzer (homolog) nükleotid diziler içeren genler bulunmaktadır. Bu proto onkogenlerin yada hücresel onkogenlerin (c-onc) viral onkogenlerin prekürsörü olduğu düşünülmektedir (ve bunlar retrovirüsler tarafından evrimleri sırasında alınmaktadır).

b. Onkogenler transformasyona uğramış hücreye selektif bir büyüme avantajı sağlamaktadır; çünkü birçok viral onkogen, proteinkinaz enzim sistemini kodlayan genlerdir. Bunlar hücre membranlarına bağlanarak büyüme-faktörü reseptörleri olarak görev yaparlar.

c. Normal hücrelerin DNA'sında yer alan proto-onkogenler (c-onc), normal hücre farklılaşmasında ve büyüme kontrolünde rol oynamaktadırlar; bunların evrimsel olarak korunması önemli bir doğal fonksiyonu sağlamaktadır.

d. Retrovirüs genomu (v-onc olmaksızın da), integre olduğu DNA'nın her iki ucunda tekrarlanmış uzun nükleotid dizileri içermektedir. Bu uzun, "son tekrar dizileri" (Longterminal repeat sequences, LTR) transkripsiyonu düzenler. LTR'ler yakınındaki protoonkogenleri aktive ederek, onları onkogenlere dönüştürür, böylece kontrol mekanizmalarının kırılmasını sağlar. (Gen amplifikasyonu, gen tekrar düzenlenmesi ve kromozomal translokasyonun, onkogen aktivasyonunda rolü olan

mekanizmalar olduğu düşünülmemektedir).

e. Proto-onkogenleri aktive ederek etki eden başka etyolojik (belki eksojen) faktörlerin de varlığı olasılık dahilindedir. Bir etyolojik faktörün, transformasyonun birinci basamağı dışında bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Belki de etyolojik ajan proses başlatmakta ve bunun sonucunda herhangi bir dış uyan olmaksızın, tümöral otonominin durdurulamayan sonuçları ortaya çıkmaktadır.

f. İnsanlarda görülen bazı kanser tiplerinde, belirli c-onc'ler bulunmuştur; ancak nedeni bulunamamıştır.

- Bir onkogen olan c-myc, Burkitt lenfomasındaki 8. ve 14. kromozom kromozom arasında yer alan translokasyon ile ilişkilidir.
- Yine bir onkogen olan C-ras ise, Wilms tümöründe görülen 11. kromozomun kısa kolunun kaybı ile ilgilidir.

3. DNA virüsleri

DNA virüslerinin tümör oluşumundaki rolü hakkında bilinenler fazla değildir.

a. Karsinojenik DNA virüsleri, SV 40 T antijenleri gibi hücrelerin transformasyonu için gerekli bazı proteinleri kodlar. Bu maddeler, viral onkogenlerin protein ürünleri gibi membrana bağlanıp, protein kinaz aktivitesi gösterirler.

b. Ayrıca SV 40 virüs genomunda, retrovirüslerin LTR'leri gibi tekrarlanan diziler vardır; bu bölgeler T antijenlerinin transkripsiyonu için gereklidir.

D. Endojen faktörlerin rolü

1. Normalden maligniteye değişim, enzim tiplerindeki artan stabilite (inflexibilite) ile ilgilidir. Bunun nedeni bilinmemektedir. Ancak malign hücrelerde sıklıkla daha fazla serbest ribozom olmasıyla ilişkili olabilir.

2. Henüz fizyolojik faktörlere bağlı olan tümörlerin bir takım aşamalarından geçmesi olasıdır; fakat bu yalnız, kadın meme dokusu gibi endokrin-bağımlı organlarda gösterilmiştir. Zamanla, tümör progresyonuna bağlı olarak, tümörün endokrin bağımlılığı kaybolur ve büyümesini etkileyen hormonal uyanı da kesilir.

3. TÜMÖRLERİN KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ:

Anormal çoğalan hücre grupları, vücudun her yerinde çıkabilir. Bu tümörlerin belirli özellikleri hem in vitro hem de in vivo olarak gözlenir. Tüm tümörlerde yer alan başlıca komponentler dışında, önemli özellikler ki bunlar klonalite, otonomi, kanlanma ve malign tümörlerde metastaz yapabilme kapasitesidir.

A. Komponentler (bileşenler)

Tüm tümörlerin bir parankimi, bir de stroması vardır.

1. Parankim çoğalan, tümöral hücreleri kapsar. Parankim morfolojisi bir tümöre verilen adı belirler, parankimal davranış özelliği de bir tümörün benign ya da malign olup olmadığını belirler.

2. Stroma, destek bağ dokusunu ve tümörün büyümesine izin veren kanlanmayla ilgili bilgileri içerir.

B. Klonalite

Teorik olarak bir tümör, bir hücrenin çoğalma hücrelerinden (klon) oluşur; birçok

tümörde tüm hücreler aynı anormal karyotipi gösterirler. Birden fazla kromozom paterni olsa bile, her hücrede ki "marker kromozom" (belirleyiciler) farklı alt grupların, aynı kökten çıktığını gösterir. Aşağıda buna ait örnekler vardır.

1. Myelomdaki (plazma hücre tümörü) immünglobülinler tek bir klona özgü homojenlik sergilerler.

2. Kadınlarda iki tip hücre vardır: Birinde anneden kaynaklanan aktif x kromozomu ve diğesinde babadan gelen kromozom x'e bağlı bir gen için heterozigot olan bir kadında kanser gelişirse, tüm kanser hücreleri bu gen için homozigot olacaktır; bu da hücrelerin ortak bir prekürsörden çıktığına kuvvetle işaret eder.

C. Otonomi

Tümör hücreleri kontrolsüz çoğalırlar, yani otonumdurlar.

1. Normal olarak inhibe edici faktörler hücre büyüme ve çoğalmasını kontrol eder; doku kültüründe çoğalan iki hücrenin hareketlerinin durması böyle açıklanabilir. Buna karşın tümör hücreleri birbirini üzerinde çoğalabilirler.

2. Otonomi özelliği, tümöral hücrelerdeki morfoloji, membran yapısı ve dolayısıyla reseptör yerlerindeki değişiklikler ilişkili olabilirler.

D. Kanlanma

Solid yapıda ki tümöral gelişimlerde tümöre doğru yeni bir kan dolaşımı gelişir; bu yeniden kanlanma (neovaskülarizasyon) olarak adlandırılır. Böyle bir dolaşım ortaya çıkmazsa, solid tümörler 2-3 mm den büyük olamazlar.

1. Birçok deneysel çalışma göstermiştir ki, neovaskülarizasyonun gelişmesi için hücreler arasında bir teması gerek yoktur. Aynı şekilde tümör hücreleri ve lezyonun yakınındaki damarların endotel hücreleri arasındada böyle bir ilişki yoktur.

2. Endotel hücre mitozunu ve yeni damar gelişimlerini uyaran, "tumor angiogenesis factor" olarak adlandırılan bir protein bulunmuştur.

E. Metastaz.

Kanserin en karakteristik özelliği metastaz yapabilme kapasitesidir.

1. Tümöral klon mutasyona uğradıkça, daha agresif olan alt gruplar ortaya çıkar. Bunlar daha sık metastaz yapmaya eğilim gösterirler.

2. Bu tip alt gruplar, kan akımı ya da lenfatiklerle, ilk odaktan uzaklaşma kalmaz, çıktıkları organın dışında başka bir organa da geçebilirler (örneğin, karaciğer ve akciğer). Bu özelliğin nedeni bilinmemektedir. Ancak bu hücre grupları, vücudun savunma mekanizmalarını kırmalı ve buna ek olarak lenfatik ve vasküler kanallara girebilmelidirler.

3. Her tümörün metastaz için tercih ettiği bazı yerler vardır.

a. Bunların bir kısmı tamamen anatomik yapı ile belirlenir; örneğin, akciğerin kapiller yatağı, intravenöz "yakalayan" ilk damarsal süzgeçtir.

b. Fakat, bazı metastazlar ise sadece, belirli bir tümör tipi için geçerli olan, birden fazla "tercih yerine" bağlı olarak açıklanır.

4. İnvazyon ve metastazın biyokimyasal temeli

a. Malign tümör hücreleri, normal hücrelere göre daha gevşek olarak dizilim gösterir.

- Malign hücrelerin duvarında ki kalsiyum içeriği, normal hücelere göre daha azdır.
- Malign hücrelerin yüzeyindeki negatif yük fazladır, hüceler birbirini itme eğilimindedir.

b.Bazı tümörlerin hyaluronidaz yaptığı gösterilmiştir. Bu madde dokularda ilerlemeyi kolaylaştırmaktadır.

4.MALİGN TÜMÖRLERE KARŞI KONAĞIN İMMÜN YANITLARI:

En azından hayvan deneylerinde, kanser hücelerine karşı gelişen otoimmün reaksiyonlar sıktır.Ancak bu hücelerin, insandaki immün mekanizmaları uyarma yeteneği genelde çok azdır ve bunlar savunma mekanizması için yetersizdir.

A.Tümör antijenleri

1.Kanser hücelerin yüzeyindeki bazı antijenler,normal hücelerdeki, ile aynıdır (örneğin, organa özgü antijen, doku uyumsuzluğu antijenleri)

2.Birçok kanser hücelesinde, normal hücelerde olmayan antijenik yapılar vardır. Bunların bazıları, karsinoembriyjenik antijen(CEA) ve alfa-fetoprotein gibi, normalde sadece embriyonik dönemde fonksiyon yapan genomun bölümlerinin, tekrar aktive olması sonucu ortaya çıkar.

3.Hayvan deneylerinde, tümör antijenlerinin normal hayvandaki tümör implantına karşı, direnç oluşturma yeteneğine sahip olduğu anlaşılmıştır.Bunlar tümör spesifik veya tümörle ilişkili transplantasyon antijenleri(STA veya TATA) olarak adlandırılır. Bu adlandırma, sözü geçen antijenlerin sadece tümör hücelerinde ya da aynı zamanda normal hücelerde de olup olmadığına bakılarak yapılır.

B.Hüresel ve humoral savunma

1.İmmün yetmezliği olan kişilerde maligniteye eğilim vardır; maligniteye karşı normal immünolojik savunma sistemi de buna benzer görünmektedir.In vitro ve hayvan deneyleri, bu savı destekleyen aşağıdaki bulguları ortaya çıkarmıştır.

a.Tümör hücelerini yok eden hüceler

- Spesifik tümör antijenleri ile duyarlı hale gelen sitotoksik T hüceleri
- Spesifik antijenleri tanıyan Killer(K) hüceleri
- Spesifik olarak duyarlanmamış "öldürücü" natural killer (NK) hüceleri
- Bazıları ganıma-interferon, bazıları da nonspesifik olarak aktive edilmiş makrofajlar

b.İmmünglobülinler

Tümör antijenlerince yapılan immünglobülinler tümörün yok edilmesinde

- Komplemanı aktive ederek ve
- Tümör hücelerini örterek, dolayısıyla bunların NK hüceleri ve makrofajlarca parçalanmasını artırarak görev yaparlar.

2.Bazı bulgular ise tümörlere karşı olduğu düşünülen immün-denetim fikrine uymamaktadır.

a.İmmün yetmezliği olan hastalarda en sık görülen tümörler toplumda yüksek oranda görülen epitelyal kanserler değil, lenfomalardır.

b.İmmünolojik mekanizmalar tümörle savaştığı gibi, aynı zamanda tümör gelişimini de arttırabilir.Bunu supresör T hüceleri ve tanımlanmamış humoral bloke edici faktörler ile gerçekleştirir; burada antijen-antikor kompleksleri rol alıyor olabilir.

5.KANSER TANISI:

A.Malignitenin saptanması.

Bir lezyonun tümöral olduğu saptandığında, patoloğun en önemli görevi, bunun benign ya da malign olup olmadığını belirlemesidir.

1.Bir lezyonun makroskopik görünümü malignite hakkında fikir verebilir.

a.Benign lezyonlar genellikle genişliyerek, çevre dokulara bası yaparak büyüme eğilimindedir ve sıklıkla iyi sınırlı kapsülleri bulunur.

b.Buna karşın malign lezyonlar çevre dokuları infiltrate etme eğilimindedir, bu nedenle sınırları belirgin değildir ve kapsülleri yoktur.

2.Histolojik görünümün tanı bakımından önemi çok büyüktür.

a.Malign lezyonun kenarları iyi sınırlı değildir ve tek tek tümör hücreleri çevredeki normal dokuya infiltrasyon yapar.

b.Lenfatik ve kan damarlarına invazyon vardır.

c.Anaplazi ve diferansiyasyon yokluğu malignitenin en önemli göstergeleridir.

(1)Maligniteye dönüşümün ilk prensibi, kaynaklandığı dokunun karakteristiğini değişik basamaklarda kaybetmesidir.Klinikopatolojik çalışmalar göstermiştir ki, çoğu kanser tipinde diferansiyasyon ne kadar iyiyse, prognoz da o derece iyidir.

(2)Pratikte malign tümörler, histolojik görünümleri itibariyle iyi diferansiyeden anaplastik tipe kadar sınıflandırılır.İyi diferansiyasyonlu bir tümör, benign ya da malign olsun,anaplazi içeriyorsa genellikle maligniteyi gösterir.

(3)Anaplastik hücre özellikleri şunlardır:

(a)Hücrelerdeki şekil ve büyüklük farklılığı pleomorfizm gösterir.Dev hücreler sıktır.

(b)Çekirdekler büyüktür, çekirdek stoplazma oranı normalden büyüktür. Nukleus birden çoktur,belirgindir ve kromatin yoğunlaşması görülür.

(c)Mitotik şekiller çoktur ve sıklıkla anormaldir.Karyotipik analizde, hepsi olmasa da çoğu malign tümör aneuploid'dir,anormal kromozom sayıları vardır.

B.Prakanseröz lezyonların saptanması

1.Tümünde olmasa da çoğu sistemde(örneğin, serviks, akciğer, kolon) klinikopatolojik çalışmalar göstermiştir ki tümöral gelişme preinvaziv dönemde de saptanabilir.Bu değişiklikler uzun bir zaman diliminde meydana gelebilir.

a.Malign lezyonların tümü, benign lezyon olarak çıkıp, ilerleme mi göstermektedir, ya da malignitesi fazla olanlar başlangıçtan itibaren mi bu şekilde devam etmektedir, tartışma konusudur.

b.Fakat bütün tümörlerin, klinikte bu faz genellikle gözden kaçsa bile, benign bir preinvaziv fazdan geçtiği olasılık dahilinde gözlenmektedir.

2.Kanserdeki morfolojik değişiklikler, deneyimli bir göze sadece invaziv malign süreç değil, preinvaziv lezyonları (in situ karsinom) tanımlama da ışık tutar.

a.İn situ karsinomlar genellikle epitelyal malignitelerde tanınır (Sarkomda ya da lenfomada değil).Bunlar malignitenin çeşitli morfolojik değişikliklerini gösterir;

ancak bunlar epitelyal ya da mukozal yüzeyle sınırlı kalırlar.

b.Histopatoloji ve sitopatolojideki yenilikler preinvaziv (genellikle asemptomatik) kanserlerin saptanmasına olanak sağlamaktadır; böyle bir lezyon tanındığında ise etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

C.Malignitelerde derece (grade) ve evrelendirme

Bu prognostik kriterler malignitenin derecesini, tümörün agresifliğini böylece de klinik davranışını ve tedavinin başarı oranını belirlemeyi amaçlar.

- 1.Tümörün derecesi anaplazi oranını, invazyon yaygınlığını tanımlar.Sıklıkla I'den IV'e kadar olan derecelendirme kullanılır.
- 2.Evre ise tümörün büyüklüğünü, rejyonel lenf düğümlerine yayılımını ve metastaz olup olmadığını tanımlar. Evrelendirme için birkaç sistem vardır:
 - a.TNM sisteminde T 1'den 4'e kadar sayılarla tümör büyüklük düzeylerini, N 0 dan 3'e kadar nodal tutulumu ve M de 0 ya da 1 metastazın olup olmadığını gösterir.
 - b.Daha basit bir sistemde, bu bilgi 0'dan IV'e kadar olan evrelendirme ile verilir.
- 3.Evrelendirmenin(stage) klinikte, derecelendirmeden (grade) daha yararlı olduğu gösterilmiştir.

D.Tümör belirleyicileri

1.Bazı kanser türlerinde, belirli bir protein ya da başka bir madde hastalann serumunda, kanser tanısı ve nükslerin saptanması için yeterli düzeyde bulunur. Bu maddeler normalde vücutta olan bir maddenin anormal şekli ya da normalden fazla miktarda olabileceği gibi,fetal ya da embriyonik döneme özgü bir maddenin tekrar yapımı şeklinde de karşımıza çıkabilir.İki örnek verilmiştir:

- a.Primer karaciğer tümörlerinde %40-%90 oranında alfafetoprotein saptanır.Bu madde normal olarak erişkin dokusunda değil,embriyonik karaciğer hücrelerinde yapılmaktadır.
- b.Kalsitonin hormonu tiroidin parafoliküler hücreleri tarafından üretilir; tiroidin medüller kanserinde hastaların serumunda artmış kalsitonin düzeyi hesaplanır.

2.Kanser spesifik onkogen veya kromozomal anomallerin bulunmasıyla yeni tümör belirleyicileri de ortaya çıkacaktır.Tanı amaçlı veya tedavi sonrası kullanımın yanı sıra bu maddeler, kansere eğilimli kişilerin ortaya çıkarılmasında da kullanılabilir.

6.KLINİK GÖRÜŞLER:

A.Hem benign hem de malign tümörler şu belirtileri verebilir:

1.Asemptomatik olabilir ve fiziksel muayenede, herhangi bir ameliyat sırasında ya da otopside saptanabilir.

2.Kitle yapabilir.

3.Tıkanma'ya neden olabilir.Benign bir tümör olan ince barsak leiomyomu ya da yine ince barsağın malign lenfoması, lümeni işgal ederek tıkayabilir.

4.Kanamaya neden olabilir.Benign tümörler genişliyerek büyüme özelliği ve yüzey erozyonları nedeniyle kanamaya neden olurlar. Midenin adenokarsinomunda

olduğu gibi tümörün sıklıkla yüzeye doğru invazyon oluşturması ve ülserleşmesi ya da damarkara infiltrate olarak bunların yırtılmasına neden olması, kanserlerde kanamayı oluşturan faktörlerdir.

5. Anormal fonksiyon gösterebilir.

a. Tümörlerde normal negatif feedback mekanizması işlemeyeceğinden, örneğin, endokrin organlarda tümör benign ya da malign olsun, belirli bir hormon fazla miktarda yapılacaktır.

b. Semptomlar bu hormon fazlalığına ait olacaktır. Paratiroid adenomuna bağılı bir hiperkalsemi ya da adrenal adenomuna bağılı Cushing sendromu örnek olarak verilebilir.

6. Normal fonksiyonlarda bozukluk. Benign bir hipofiz adenomu normal dokuyu iterek, hipofiz hormonları yetersizliğine neden olabilir. Buna benzer bir diğer örnek, beyinde talamus bölgesinde yer alan benign bir gliomun genişliyerek beyin ödemeine, hernileşme ve ölüme neden olmasıdır.

B. Malignite ile birlikte olma olasılığı yüksek olan problemler

1. Anemi

a. Az miktarda, ancak uzun süreli bir kan kaybında (genellikle gastrointestinal veya genitouriner tümörlerde), kanserin ilk semptomlarından (güçsüzlük, yorgunluk) sorumlu bir demir eksikliği anemisi ortaya çıkar.

b. Özellikle ağız ve özofagus kanserlerinde beslenme bozukluğu nedeniyle ya da kemik iliğinin metastatik bir tümörle işgali sonucunda anemi görülür.

2. Beslenme bozukluğu

a. Bu özellikle baş, boyun ve üst gastrointestinal sistem kanseri olan hastalarda sık görülür. Fakat diğer birçok kanserde de kötü beslenme vardır.

b. Bazen de radyoterapi ve kemoterapiden kaynaklanan bulantı, kusma ve mide sıkıntılan beslenme bozukluğuna neden olur.

c. Karsinomlarda, barsaktan emilimi bozan ve iştahsızlığa neden olan maddeler de yapıyor olabilir. Tam olarak tanımlanmamışsa da, bu tür maddelerin varlığı kuvvetle muhtemeldir.

3. Fonksiyon bozukluğu kanserin kitle etkisinden ya da normal dokunun yerini almasından kaynaklanır.

4. Paraneoplastik sendromlar. Bunlar bazı kanserli hastalarda görülen semptomlardır; ne tümörden ve metastazından ne de tümörün kaynaklandığı dokudan salgılanan hormonlarla meydana gelir. Aşağıdakiler en sık görülen ikisidir:

a. Ektopik hormon yapımı

(1) Adrenokortikotrop (ACTH) ve antidiüretik hormon (ADH) gibi peptid yapısındaki hormonlar, bazı akciğer kanserlerinde yüksek olabilirler. Bu hormon fazlalığına bağılı semptomlar (Cushing sendromu, hiponatremi) yaşamı tehdit eden klinik problemler yaratabilirler.

(2) Bu sendromlar, hücre farklılaşmasının garip ve beklenmeyen bir şekilde düzenlendiğini düşündürmektedir. Bu değışiklikler tamamen rastlantısal değıldir,

çünkü belirli tümör tiplerinde belirli sapmış farklılaşma modelleri görülmektedir.

b.Pıhtılaşma fazlalığı bakteriyel olmayan trombotik endokarditte veya venöz trombozda ortaya çıkabilir.

5.İnfeksiyonlar kanserli hastalarda siktir ve çeşitli nedenlerle oluşurlar.

a.Tıkaçıcı bir tümör (örneğin, bronşda) tıkanma sonrası (postobstrüktif) bir enfeksiyona (pnömoni) neden olabilir.

b.Konak direncinin değişmesi,tamamen virulan olmayan organizmaların (normal barsak florası gibi) ya da sıklıkla olduğu gibi mantar, parazit veya virusların enfeksiyon oluşturmalarına hatta ölüme neden olabilir.

- Serolojik faktörler:

Lenfoma ve lösemilerde immünglobülinler azalmıştır.Bunun sonucunda enfeksiyona duyarlılık ve enfeksiyonun daha ağır seyretmesi söz konusudur.

- Hücresel faktörler:

(a)Akut lösemi kemik iliğini tutan diğer tümörler ve yoğun kemoterapi sonrasında, hastalarda olgun granülosit sayısında azalma görülür. Toplam sayı kadar nötrofil fonksiyonu da önemlidir, çünkü olgun olmayan granülositler olgun olanlara göre bakterileri daha az oranda fagosite eder ve öldürür. Nötrofil fonksiyonunun kantitatif ve kalitatif anormallikleri,kemotaksi, fagositoz ve bakterisidal kapasitelerdeki bozuklukları içerir.

(b)Lenfoid maligniteleri olan hastaların (özellikle Hodgkin hastalığı) hücresel immünitelerinde değişiklikler olur.

(3)Sitotoksik kemoterapinin hem B hem de T hücre fonksiyonlarına, önemli ölçüde ters etkileri vardır opsonizasyon azalır, bakteri parçalanması yetersizdir ve bakteriyel toksinlerin nötrofizasyonu hatalıdır.

(4)Tümör ya da tedavisi nedeniyle, deri ve mukozadaki bariyerler bütünlüğünü kaybetmiş olabilir.Bu mikropların kolonizasyonu için bir otlak ve invazyon için giriş yeri oluşturur.Mukoz membranların zarar görmesi, normal barsak florasından kaynaklanan bir sepsise neden olabilir.

c.Beslenme bozukluğu lenfosit fonksiyonunu azaltır, fagositoz mekanizmasını bozar.Bu etkiler deri ve mukozaların bütünlüğünün kaybolmasına eklenerek, enfeksiyonu artırır.

d.Mikrobiyel flora. Kanser hastalarında görülen enfeksiyonların yaklaşık %80'inde, endojen flora sorumludur.Bu flora antibiyotik ve kemoterapi ajanlarının kullanılması ile değişir; böyle değişiklikler, konağın direnciyle ilgili bozukluklarla birleşirse, yaşamı tehdit eden durumlar ortaya çıkar.

7.KALIN BARSAK :

A.Normal anatomi ve histolojisi

1.Yaklaşık 150 cm gelen kalın barsak çekum, çıkan kolon, transver kolon ve rektumu içerir.Distal olarak 3-5 cm uzunluğundaki anal kanala bağlanır.Kolon ve rektumun proksimal kısmı periton içinde yer alırken rektumun distal kısmı periton dışında bulunur.Kalın barsak sıvı emilimi, dışkı depolama ve dışkılama için önemlidir.

2.Douglas kesesi peritonun rektumdan pelvis tabanına uzanmasından oluşur.Tümör eklenmesinin (implantasyonu) sık görüldüğü bir bölgedir, "rektal raf" olarak isimlendirilir ve rektum muayenesinde hissedilebilir.

3.Kolonik haustra (kesecikleşmeler) dıştaki longitudinal kas katmanının teniae coli olarak isimlendirilen üç banda bölünmesinden oluşur.

4.Mikroskopik olarak, barsak mukozası çok sayıda goblet hücresi ve tek tük endokrin hücre içeren muntazam dizilim gösteren düz tubüler kriptalardan oluşur.Villus yoktur. Hücre proliferasyonu normalde kriptanın alttaki yansında yer alır.

B.Tümöral polipler (adenomlar, adenomatöz polipler)

a.Genel kavramlar

(1)İnsidens

Adenomatöz polipler tüm kolorektal poliplerin %10'undan sorumludur. Adenomlar, yetişkin nüfusunun %10 ile %15'inde, 65 yaşın üstündeki kişilerin %66'sında bulunur. 30 yaşından önce saptandığında bir polipozis sendromunun ya da kalıtsal bir polipozis dışı sendromunun varlığı araştırılmalıdır.

(2)Görünüm

Vakaların %50'sinde, adenomlar çok sayıdadır.Polipler saplı,sapsız ya da yassı olabilir.Hücre bölünmesi sınırsızdır ve kriptanın tüm düzeylerinde gözlenir. Hücre farklılaşması tam değildir ya da yoktur.

(3)Klinik özellikler

Adenomların çoğu belirti vermez.Belirtiler oluştuğunda, büyük bir çoğunlukla kanama (melena ya da hematozezia) nedenlidir.Ender olarak, villöz adenomlar sulu ishal ve bunun sonucu olarak hiperkalemiye neden olur.

(4)Sitolojik özellikler

(a)Tipik bir adenomun, histolojik tipi göz ardı edildiğinde, klasik sitolojik özellikleri vardır (yani, uzun hiperkromatik nüvesi olan hücrelerin oluşturduğu "picket-fence" (parmaklık) şeklinde birdizilim).Bu epitel bozukluklar genellikle "displazi" olarak isimlendirilir.O halde, displazik epitelin oluşturduğu sınırlı proliferasyon bir adenomdur.

(b)Daha belirgin derecelerdeki displazide nükleuslarda çok sıralı görünüm, belirgin nükleus, ve artmış bir nüve sitoplazma oranı görülür.Bu özellikler bazı adenomlarda bulunabilir.

(c)Adenomların %5 ile %10'unda invaziv adenokarsinom bulunur (muskularis mukosa yoluyla invazyon şeklinde tanımlanır).

(5)Tedavi

İnvaziv adenokarsinom bulunmayan adenomlarda polipektomi tedavi edicidir.

b.Histolojik sınıflandırma

(1)Tubüler adenomlar tümünün %70'ini oluşturur.Sıklıkla,yuvarlak, düzgün yüzeyli, saplı ve 1 cm den ufak çaptadırlar.Mikroskopik olarak, sıklıkla dallanma gösteren ve sitolojik olarak yukarıda tanımlanan özellikleri taşıyan tubülüslerde bir proliferasyon vardır.Lezyonun %20'den az bir kısmında villöz bir yapı vardır.

(2)Villöz adenomlar tümünün %10'unu oluşturur.Çoğunluğunun çapı 2 cm den büyüktür.Tipik olarak pürtüklü, karnabahara benzeyen bir görünümüleri vardır ve %90'ı sapsızdır (sesil). Histolojik göstergesi lezyonun %50'sinden fazlasını kaplayan villusların (yani,epitel ile döşeli ve fibrovasküler bir sapı olan parmaklı uzantılar) bulunmasıdır.

(3)Tubülovillöz adenomlar, tümünün %15'ini oluşturur,tubüler ve villöz adenomlar arasında ortada bir yerde olan patolojik özellikleri vardır; lezyonun %20-50'sinde villöz bir yapı vardır.

c.Ailesel adenomatöz polipozis ve Gardner sendromu

(1)Tanımlama ile, ailesel adenomatöz polipozisi olan hastalarda kolonu halı gibi döşeyen 100 ile 1000'den fazla adenom vardır.Daha az sıklıkla, adenomlar midede ve özellikle duodenumda olmak üzere,ince barsakta da bulunabilir. Lezyonlar genellikle 1 cm'den ufaktır ve tubüler bir histolojileri vardır.

(a)Hastalığın prevalansı normal nüfusta 1000 de 1 ile 24000'de 1'dir.Vakaların üçte biri sporadik olmakla birlikte sıklıkla otozomal dominant bir biçimde taşınır.Yakın zamanlarda bu hastalıkla ilgili genetik bir nokta 5.kromozomun uzun kolu üzerinde gösterilmiştir.

(b)Adenomlar genellikle bir dekad sonra oluşan belirtileri ile ikinci ve üçüncü dekadlarda görülür.Kolektomi uygulanmazsa tüm hastalarda genellikle 40 yaşında ve vakaların %40'ında çok sayıda olabilen, adenokarsinom gelişir. Belirtiler ortaya çıkmadan önce hastaların üçte ikisinde karsinom gelişmiştir. Karsinomlar gastrointestinal sistemin diğer kısımlarında da gelişebilir.

(2)Gardner sendromunun gastrointestinal adenomları ailesel adenomatöz polipinkilere benzer.Her nedense, hastalarda ayrıca çeşitli yumuşak doku (epidermoid kistler, lipomlar, fibromatozis) ve kemik (osteomlar) lezyonları da vardır.

d.Turcot Sendromu,otozomal resesif bir biçimde taşınır,hastalarda çok sayıda adenomun (ailesel adenomatöz polipozisten daha az sayıda) yanısıra merkezi sinir sisteminin malign tümörleri vardır.Bu hastalarda kolorektal karsinom gelişme riski artmıştır.

e.Adenom-karsinom silsilesi:Hemen hemen tüm kolon karsinomları adenomlardan çıkar ve bu ard arda oluşum 10 ila 15 yıl sürer.

(1)Bu ilişkiyi gösteren kanıtlar önemlidir.

(a)Adenomlar ve karsinomlar benzer yerleşim ve epidemiyolojik özellikler gösterir.

(b)Odaksal karsinomlar, eğer olursa, ender olarak kendiliğinden ,adenomatöz odaklardan bağımsız olarak çıkar.

(c)Adenomlar birbirini izleyen ve karsinoma in situ ile invaziv karsinomu da içeren bir dizi displazik değişim gösterbilir.

(d)Hem adenomlar hem de karsinomlar sıklıkla onkogenlerin mutasyon yapıcı etkileri ile ve bir ya da daha fazla kromozomunun allelik eksiklikleri ile ilişki gösterir.

(e)Bir hastada adenom sayısı arttıkça karsinom gelişme riski de artar.

(f)Özellikle yalnızca yüzeysel invazyon gösterdiklerinde karsinomlar geri kalan adenom alanları içermektedir.

(g)Adenomların sistemik olarak çıkartılması karsinom insidensini etkin bir biçimde azaltır.

(2)Adenomlarda invaziv adenokarsinom varlığı için risk etmenleri aşağıdakileri içerir:

(a)Büyüklük: Çapları 1 cm'den ufak olan adenomlar için risk %1'dir; 2 cm'den

büyük olanlarda risk %50'dir.

(b)Epitel displazisinin derecesi: Artan derecelerde displazi invaziv bir karsinom ocağı bulma riski ile bağıntılıdır.

(c)Histolojik tip: En çok riske sahip olan (%40) villöz adenomlar,tubülovillöz (%20) ve tubüler (%5) adenomlar izler.

(d)Adenomların sayısı : Adenomların sayısı arttıkça karsinom riski de artar.

(3)Karsinom içeren çıkartılmış adenomların tedavisi: Klinik olarak metastaz yapma potansiyeli yalnızca muskularis mukoza invazyonu olduğunda bulunur.

(a)Yine de saplı bir lezyonda,böyle bir invazyon varlığında, sap sınırları tümör içermiyorsa, lenfatik invazyon yoksa ve tümör az differansiye değilse yalnızca polipektomi barsak rezeksiyonu yapılmaksızın hemen her zaman tek başına tedavi edici niteliktedir.

(b)Eğer adenom saplı değil de sapsız ise, invazyon barsak duvarının kendisine yayılım gösterir ve tedavi olarak genellikle standart kanser cerrahisi uygulanır.

C.Malign Tümörler :

1.Karsinom : Tüm birincil kolorektal karsinomların %95'ini oluşturan kolorektal karsinom tüm kanser ölümlerinin en çok görülen ikinci nedenidir (yaklaşık olarak yılda 60.000 ölüm)

a.Epidemiyoloji ve risk etmenleri :

(1) İnsidensin tepe noktası yedinci dekadadır, yalnızca vakaların %20'si 50 yaşından önce görülür.Birlikte polipozis ya da kalıtsal polipozis dışı sendromlar ya da iltihapsal barsak hastalıkları olmadığında 40 yaşından önce ender görülür.Genital bölge ya da meme karsinomu öyküsü olan kadınların da artmış risk altında olduğu kabul edilir.Rektal kanserler erkeklerde daha sık iken kolon kanserleri kadınlarda biraz daha fazla görülür.

(2) Kolorektal karsinom beslenmenin hayvansal yağ ,protein, ve rafine karbohidrattan zengin, liften fakir olduğu endüstrileşmiş uluslarda ve kent yaşamı olan bölgelerde daha sıktır.Bu "batı tipi diyet" olarak isimlendirilen beslenme anaerobik barsak florasını artırarak, karsinogen ya da kokarsinogen niteliğinde olabilen, ikincil safra asidlerinin yapımına yol açar.Lifsel içeriğin azlığı kolondan geçiş süresinde azalmaya neden olarak potansiyel karsinogenlerin epitel ile temas süresini artırır.

(3) Kalıtsal etkiler de önemli olarak gözükmektedir.

(a) Polipozis sendromlarından birinin yokluğunda,kolon kanseri için önemli bir kalıtsal yatkınlık taşıyan hastalarda, kalıtsal polipozis dışı sendromlardan birinin olduğu söylenmektedir.Bu kişilerde kolon karsinomu otozomal dominant bir şekilde kuvvetli bir geçiş derecesi ile taşınır.Lezyonlar genellikle,genel toplumun tepe insidensinden birkaç dekad daha erken olacak şekilde 30 ile 50 yaşlarında oluşur.Adenomlar karsinoma öncülük eder ve olağan olan tümörlere kıyasla sağ kolondan daha çok çıkar.İki esas polipozis dışı kalıtsal sendrom tanımlanmıştır:

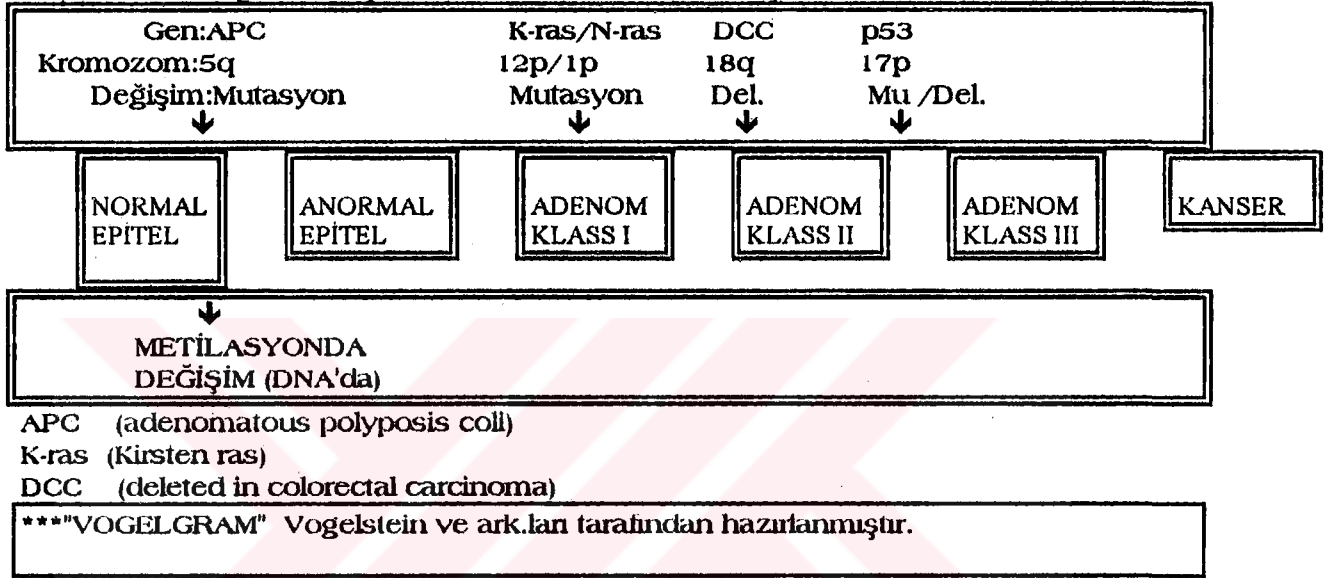
(i) Bölgeye özgü kolon kanserinde kanser yalnızca kolon ya da rektumda bulunur.

(ii)Ailesel kanser sendromunda ,kanserler kolon ya da rektumu, diğer gastro-

intestinal kısımları ve kadın seks organlarını da kapsayan çok sayıda bölgede görülür.

(b) Genel toplumdaki kolorektal kanserin de düşük bir geçiş derecesi ile otozomal dominant bir biçimde taşındığına inanılmaktadır. Bu tür tümörü olan kişilerin birinci derecede akrabalarında kolorektal riski üç kat artış göstermektedir. Çevresel etkilerin ve kalıtsal duyarlılığın bir kişinin kolorektal karsinom gelişme riskini saptamada birbirini etkilediği görülmektedir.

(c) Moleküler genetik açısından kolorektal kanser oluşumu:



Yerleşim :

- (1) Tümörlerin %60'ından %70'ine kadar olanı rektum ve rektosigmoid ile sigmoid bölgelerde yerleşirken geri kalanlar barsak boyunca dağılım gösterir. Son birkaç dekad boyunca kolorektal kanser yerleşiminde bir kayma dikkati çekmiştir; rektal tümörlerin sayısında bir azalma olurken daha proksimal yerleşim gösterenlerin sayısında bir artış olmuştur.
- (2) Genel toplumda yalnızca kalın barsak tümörlerinin %2'si çok sayıda iken ülseratif kolit ya da ailesel adenomatöz polipozisi olan hastaların %25 ile %40'ında çok sayıda karsinom bulunur.

c.Patoloji:

- (1) Makroskopik olarak , sağ taraftaki lezyonlar sıklıkla polipoid mantarimsı bir kitle, sol taraftaki lezyonlar ise ülserleşmiş halkasal (anuler) bir plak ("peçete halkası" lezyonu) oluştururlar. Ender olarak kolon kanseri mukozoda çok az bozukluk ile duvarda sertçe katı bir kalınlaşmaya (linitis plastica tipi) neden olur.
- (2) Mikroskopik olarak, bu tümörlerin %95'i genellikle iyi differansiye ya da orta derecede differansiye olan adenokarsinomlardır. Bazı zamanlar, bol miktarda hücre dışı müsin içeren (kolloid ya da müsinöz adenokarsinom) şekiller, ya da linitis plastica tipinde olduğu gibi çok sayıda taşlı yüzük hücresi içeren şekiller olabilir. Yassı epitel hücreli (skuamöz) karsinom ve adenoskuamöz karsinom oldukça enderdir.

d.Evrelleme ve prognoz :

(1) İlk evrelleme sistemi Dukes tarafından kolorektal karsinomlar için yapılmıştır. Bu evrelleme genelleştirilmiştir ve kolorektal karsinomda sıklıkla uyarılarak kullanılmıştır.

(a) İlk olarak tanımlandığı şekilde üç evre vardır:

(i) Evre A :Tümör barsak duvarında sınırlıdır ve muskularis propria altına yayılmaz.

(ii)Evre B :Tümör muskularis propria altına yayılmıştır.

(iii)Evre C:Lenf gangliyonu metastazları vardır.

(b) Evre D ilk sınıflamaya uzak metastazları (sıklıkla karaciğere ve akciğerlere) ya da komşu organlara invazyonu göstermek için eklenmiştir.

(2) Karsinomların kabaca %50 ile %60'ı ilerlemiş (Evre C ya da D) lezyonlar şeklinde ortaya çıkar.Kolorektal karsinomu olan hastalarda sağkalımı düzeltmek için erken tanı şarttır.5 yıllık sağkalım oranı %30 ile 40'lardadır, ancak 5 yıllık sağkalım evre ile kuvvetli bir bağlantı gösterir (evre A ya da B,%70 ile %80; evre C %30 ile %40; evre D %10). Anormal kromozom sayısı olan (aneuploidi) ve artmış büyüme bölümü (Growth fraction) olan tümörlerin daha saldırgan (agresif) olduğu saptanmıştır. Bu özellikler flow sitometrik DNA incelemeleri ile saptanabilir (11,18,30,68)

B.KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN (CEA) :

Tümör belirleyiciler, tümöral dokular tarafından salınan ve dolaşıma geçen maddelerdir. Kolorektal kanserli hastaların tedavisinde ve takibinde kullanılan en yararlı "onkofetal" tümör belirleyici" karsinoembriyonik Antijen"dir. Bugün için kolorektal kanserlerin erken tanı ve kitlesel taramalarında karsinoembriyonik antijenin kullanım değeri azdır. Fakat prognozun belirlenmesi ve nükslerin erken tanınmasında çok yararlı olabilmektedir. (+1,57,62,84)

İlk kez 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından, 2-6 aylık fetüslerde embriyonik endodermal dokularda ve gastro intestinal sistem epitelyal tümörlerinde tanımlanmıştır. Birçok araştırmacı kolon ve rektum kanserli hastaların %40-60'ında CEA düzeyini normal bulmuştur (53,55,72)

*CEA,normal şartlarda erişkin barsak dokusunda bulunmaz (21).

CEA'nın fiziksel özellikleri:

CEA'nın molekül özellikleri yüksek seviyede heterojendir. Bu heterojenik yapı, karbohidrat içeriği (%50-60) ve ayrıca purifikasyon metodlarıyla yakından ilgilidir. Molekül ağırlığı konusunda elde edilen sonuçlarda 175.000-200.000 dalton arasındadır. Periklorik asit içinde eriyebilen bir glikoproteindir. Ayrıca %50 doymuş amonyum sülfat içinde de eriyebilir. Ethonol içinde ise insolübledir. Isıya karşı dirençlidir. Sedimentasyon kofisiyenti 7-8 S dir. B-grubu agar elektroforezinde pH=8.6'da mobildir. İzoelktrik noktası pI 3-4 arasındadır. (25,28,34,50)

Kolon ve rektum kanseri tanısındaki yeri nedir?

Erken ve tam olarak tedavi edilebilir kolorektal kanserlerin tanısında, CEA ölçümünün sensitivitesi düşük ve spesifitesi yeterince yüksek değildir. Tek başına CEA ile kolorektal kanserler taranacak olsa %60'ı gözden kaçırılmış olur (15,40).

Kolorectal kanserlerin erken tanısında CEA düzeyinin önemli bir yerinin bulunmamasına karşılık, prognozu belirleyici önemi fazladır. Preoperatif CEA düzeyi 5ng/ml'den daha az olan kolorectal kanserli hastalarda prognoz daha iyidir. Tanı konulduğu zaman CEA düzeyi yüksek olan kolorectal kanserli hastalarda nüks oranı yüksektir (52,71,75,80,85).

CEA'nın yararlı olabileceği düşünülen bir konu da postoperatif dönemde düzenli CEA tayininde artış gözlemlendiği zaman ikinci kez laparotomi yapılmasıdır. Minton ve ark.ları CEA düzeyinin yükselmesine göre yeniden laparotomi yaptıklarında, hastaların %37 sinin 5 yıl hastalısız yaşadığını; klinik bulgulara göre yeniden laparotomi yaptıklarında ise bu oranın %28 olduğunu göstermişlerdir (51,64,74).

Yeatman ve ark.ları yeni bir yöntemle kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazlarını araştırmışlardır. Bu hastaların safra kesesi safrasında CEA'nın 10ng/ml'den daha yüksek olmasını, CEA salgıyan karaciğer metastazı varlığında, safra kesesinin CEA'ı serum düzeyine göre daha fazla konsantre etmesine bağlamışlardır (16,24,86).

SONUÇ OLARAK; kolorectal kanserlerin erken tanı ve kitlesel taramalarında CEA düzeyinin tayini önemli bir yarar sağlamamaktadır. Bununla beraber prognozu, metastazı ve rekürrensi belirleyici özelliği önem kazanmaktadır. Son yıllarda önerülen safra kesesi safrasında CEA düzeyi tayini ile karaciğer metastazlarının erken tanınması, CEA'ne karşı oluşturulan antikorla nüks ve metastaz odaklarının belirlenmesi ve tedavi sağlanması yeni kullanım alanları olarak dikkati çekmekte ve umut vermektedir (27,31,48,65,66).

EVRELERE GÖRE CEA DEĞİŞİMİ:

DUKES STAGE	A	B	C	D
hastalar	58	51	63	31
CEA konsantrasyonu,%				
0 - 2.5 ng/ml	72	55	25	16
2.6 - 5.0 ng/ml	25	20	30	19
5.1 - 10.0 ng/ml	3	10	14	3
10.1 - 20.0 ng/ml	0	15	13	19
> 20.0 ng/ml	0	0	18	43

9.KALSIYUM (Ca) :

Kemiğin yapısal elementidir.Kalsiyum hidroksiapatit halinde de bulunmaktadır. Kalsiyum hücre sitoplazmasında serbest halde önemli düzenleyici faktör olarak görev yapar. Hücre içindeki konsantrasyonu 10⁻⁶ M'dan daha fazladır (29). Midedeki hidroklorik asid, besinlerdeki kalsiyumu eritir.Bağırsaktaki yağların hidrolizi ile açığa çıkmış olan yağ asitleriyle sabun oluşturur. Bu da ,safra asitleriyle çok ufak parçalı emülsiyonlar haline getirilerek ince bağırsaktan emilir.Ayrıca laktoz, protein ve D vitamini emilimi kolaylaştırır. Bol proteinli bir diyetle besindeki kalsiyumun %15'i ,az proteinlide ancak %5'i emilir. Kalsiyum plazmadan doğrudan kemiklere gönderilir ve kemiklerde yerleştirilir. Emilmeyen fazla kalsiyum ,dışkı içinde organizmadan ayrılır.

Normal serumdaki kalsiyum ve inorganik fosfor arasında bir oran bulunur. Bu nedenle, Ca*P (% mg'ları ile) şeklindeki bir çarpım sonucu 50 civarında bir değer verir (8,88).

Kalsiyum, kapiller ve hücre duvarlarının geçirgenliği üzerine etkilidir. Öbür iyonlardan daha çok miktarda olursa,permeabiliteyi azaltabilir (45). Bundan başka lipaz, ATPaz, süksinik dehidrogenaz gibi kimi enzimlerin aktivatörüdür.Yürek ve kas-sinir sisteminin uyarılma yeteneğini azaltır ve dengede tutar. Kas kasılmasını içinde gereklidir. Sinir impulsunun normal taşınması için de gereklidir.

Kalsiyum metabolizmasında şu 3 hormon önemli rol oynar :

1. 1,25-dihidroksi Kolekalsiferol : Vit.D3 = Kolekalsiferol 'ün karaciğerde 25.karbonu hidroksillendikten sonra, böbrekte de 1.karbonu hidroksillenir ve 1,25-dihidroksi Kolekalsiferol ortaya çıkar. Bu böbrek hormonu,şu yoldan hiperkalsemik etki eder:
 - a. Bağırsaktaki kalsiyum ve fosfat emilmesini korur.Bu etkisini olasılıkla kalsiyum bağlayıcı protein'in sentezini -haberci RNA sentezini uyarmak yoluyla gösterir.
 - b. Kemikten kalsiyumu seferber eder (23).
2. Parathomon :
 - a. 1,25-dihidroksi Kolekalsiferol oluşumunu (böbrek hidrosilazını) uyarır.
 - b. Kemikten kalsiyum seferber eder (kanın düşen kalsiyum düzeyine yanıt olarak).
3. Kalsitonin : Kan kalsiyum düzeyini -kemikten kalsiyum seferberliğini kaldırarak düzeltmeye çabalar (siklik AMP aracılığıyla yüksek kan kalsiyum düzeyine yanıt olur) (88).

Safra asitleri veya yağ asitlerinin kemirgenlerle direkt olarak aşılınması kolon için irritan ve toksik olmakta,sonuçta kompanse etmek için kolonik epitel hücreleri proliferasyonunda artış olmaktadır (59). Bu hasar verici etkiler oral yoldan verilen kalsiyum ile azaltılabilmektedir (2). Diyetteki yağ, fosfat ve kalsiyum arasındaki ilişkinin kolon kanseri ile ilgisi arasındaki mekanizmaya izah olarak şu önerilmektedir; diyetteki yağın insan kolon epitelindeki zararlı etkileri,diyetteki kalsiyum alımını artırarak modifiye edilebilir.

Kalsiyumun oral yoldan verilmesiyle,yağ asitleri ve safra asitlerinin kalın barsak mukozasında meydana getirdikleri mitojenik etkileri azaltılır (2,26).

Kolon kanserine yüksek risk taşıyan insanlarda;artmış kripta hücre proliferasyon hızı;basit şekilde uygulanacak kalsiyum karbonatın oral dozları ile normal popülasyon seviyesine indirilebilir (46,47).

10.ÇİNKO (Zn) :

Dehidrogenazların, DNA polimerazın ve Karbonik anhidrazın kofaktörü. Çinko yaklaşık 100 enzimin yapısal komponentidir.

NAD⁻ ve NADP⁺ bağımlı dehidrogenaz enzimlerinde mevcut olup hibrid iyonlarının substrattan NAD⁺ ve NADP⁺ koenzimine transferini stimüle etmektedir. Örneğin NAD⁻ bağımlı bir karaciğer enzimi olan Alkol Dehidrogenaz, alkolün dehidrogenasyonunu katalizleyerek asetaldehide dönüştürmektedir. Bu reaksiyonla 2 çinko atomunun ,enzimin aktif merkezi - ne bağlanan NAD⁺ koenzimine bağlandığı kabul edilmektedir.

Çinko aynı zamanda DNA ve RNA polimeraz enzimlerinin temel yapısal komponentidir. Genetik bilginin replikasyonunda ve transkripsiyonunda önemli görevler yaptığına inanılmaktadır.

Karbondioksiti (CO₂) , bikarbonat (H₂CO₃) haline hidrasyonunu katalizleyen karbonik anhidraz enzimi ve ince bağırsağa salgılanan Proteolitik bir enzim olan karboksipeptidaz da çinko ihtiva etmektedir.

İnsülin hormonu çinko kompleksi halinde depo edilmektedir. Dildeki tat alma reseptörlerinin ve nazal boşluktaki koku alma reseptörlerinin düzenli bir şekilde çalışmasını sağlamak çinkonun en önemli ve ilginç fonksiyonlarından birisidir (29).

Çinkonun,kanser oluşumundaki gerçek rolü bilinmemektedir.Bununla birlikte yüzden fazla farklı metabolik fonksiyonu biliniyor.Çinko eksikliği ve çinko verilmesi inhibitör ve stimü - latör cevap oluşturmuştur (tümör gelişiminde).Bu çelişkili sonuçlar Zn'nun rolü hakkında henüz net bir fikir oluşturamamıştır (22,60).

11.NİTROZAMİDLER:

MNU(N-Metil-N-nitrosüre)veENU(N-etil-N-nitrosüre)'nin kanserojenitesi test edilen bütün deney hayvanı türlerinde saptanmıştır.Türler ve uygulama yöntemine göre tümörler değişim gösterir.Bununla birlik bu iki nitrosamid,deney hayvanların nerdeyse tüm organla - rında tümör oluşturabilir.Örneğin bunların subgutan enjeksiyonun yapıldığı bölgede fibro - sarkom oluşur.MNU ve ENU'nun önemli özelliklerinden biri de özellikle genç hayvanlara beyin ve sinir sisteminde tümör oluşturma kapasiteleridir.(IARC,1978).Genellikle,N-nitros - amidlerin tek dozları deney hayvanları için karsinojenik olabilir.N-Nitroso-N-nitro-N-metil - guanid (MNNG),MNU ve ENU ayrıca mutajenik ve son ikisi ayrıca teratojeniktir.Bu tehlikeli özelliklerinin altını önemle çizmek gerekir.

Her ne kadar diğer N-nitrosamidler çok yaygın olarak kullanılınsalar da onların da (kanseri oluşturmaları açısından)önemli hedef organları belirtilmiştir.

- * N-nitroso-N-metilüretan(MNUT):Uygulama bölgesine göre;özafagus,ince barsak, akciğer, böbrek,over,pankreas.
- * N-nitroso-N-etilüretan(ENUT):İnce barsaklar.
- * N-Nitroso.N1-nitro-N-metilguanidin(MNNG):Mide,salgı bezleri,ince bağırsak, deri, akciğer) (Magee et al,1976)

N-Nitrosamidlerin insanlar için kanserojenitesi hakkında bilgi olmamakla beraber,pratik amaçlar için bu komponentlerin insanlar için de kanserojen olabileceği gözönünde tutulmalıdır.

N-Nitroso-N-Metilüre(MNU):

Adlandırma:

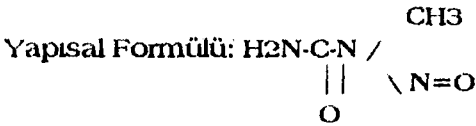
Kimyasal İsmi: N-metil-N-nitrosüre

Benzerleri: 1-metil-1-nitrosüre;metil nitrosüre;metil-nitroso-üre;MNU;N-nitroso-N-metil-karbamid;nitrosometilüre;N-nitrosometilüre;N-nitroso- etil-üre;NMH;NMU;NSC 23909.

Moleküler ve Yapısal Bilgiler:

Molekül Formülü: C₂H₅N₃O₂

Molekül Ağırlığı: 103



Fiziksel Özellikleri:

Vasfı: Donuk-kahverengimsi sarı kristaller (Werner, 1919)

Erime Noktası: Erime(bozulmayla birlikte) 121°C(Werner, 1919) 122°C (Heyns ve Röper, 1947); 124°C (Druckrey et al., 1967); 126°C (Mırviş, 1971)

Çözünürlüğü: Etanol,aseton ve eter içinde çözünebilir.Benzen ve kloroform içinde orta derece çözünür.Su içinde çözünürlüğü yaklaşık %1,4 (IARC, 1978)

MNU'nun SPEKTRAL ÖZELLİKLERİ :

<u>Ultraviyole Absorpsiyonu(maximal)</u>			<u>Referans</u>
<u>Solvent</u>	<u>nm</u>	<u>E</u>	
Metanol	232	6400	Heyns ve Röper(1974)
Diklormetan	231	8500	Mırviş(1971)
	379	90	
	393	134	
	411	120	
Su	229	6000	
	392	93	
Su	231	5888	Druckrey et al. (1967)

** (12)

MATERYAL VE METOD

Deneklerin sağlanması:

Çalışmada DETAM (Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi)'den alınan 2 aylık ,erkek Wistar albino 40 adet sıçan kullanıldı. Denekler 10'u kontrol ve 30'u deney olmak üzere iki grup oluşturuldu.

Kanserojen madde verilmesi:

60 mg MNU (N-Nitroso-N-Methylurea, C₂H₅N₃O₂),6 ml steril izotonik (%0,9'luk NaCl) içinde çözüldürüldü. Hazırlanan solüsyondan deney grubuna 0.2 ml/denek olmak üzere intra-rektal yolla verildi.İşlemden no:8 feeding tüpü, rektumdan 6 cm (35) içeri sokuldu ve madde zerk edildi. Kontrol grubuna aynı işlemle 0.2 ml/denek olmak üzere steril izotonik verildi.

⌘ Yukarıda anlatılan işlemler haftada 1 defa olmak üzere 10 hafta boyunca tekrarlandı.

Denek ağırlıklarının takibi :

Deneklerin ağırlıkları aylık olarak takip edilmiş ve aylık farklar tablo ve grafik şeklinde yansıtılmıştır

Serum elde edilmesi :

Kanserojen maddenin ilk defa verilmesini takiben aşağıda belirtilen zamanlarda kuyruk veninden alınan kan örneklerinden çalışma için gerekli serum elde edildi. Serumlar gerekli işlemler uygulanıncaya kadar derin dondurucuda muhafaza edildi.

Ca ve Zn tayini için : 1.ay
2.ay
4.ay
6.ay

CEA tayini için : 2.ay
6.ay

CEA tayini :

CEA miktarının tespiti için yukarıda belirtilen tarihlerde hazırlanan serum örnekleri, IRMA (Immunoradiometric Assay) metoduyla çalışıldı. Çalışmada CEA-M-K S (P2603, SORIN BIOMEDICA) ve TANDEM-R CEA (HYBRITECH) kitleri kullanıldı (43).

Sonuçlar kit çalışma klavuzunda belirtilen şekilde grafik metoduyla hesaplandı.

Ca ve Zn tayini :

Belirtilen tarihlerde alınan serum örneklerinde aşağıda belirtilen şartlar ve dalga boylarında, atomik absorpsiyon spektrofotometresinde (SHIMADZU AA Spectrophotometry, AA, 680) Ca ve Zn miktarları ölçüldü.

Zn	Ca
SLIT= 0,5	SLIT= 0,2
WL= 213,9nm	WL= 422,6nm
MODE= HC LAMP	MODE= EMISSION
FLAME= Air-C ₂ H ₂	FLAME= Air-C ₂ H ₂
Std 1= 0,5 µg/ml	Std 1= 4 µg/ml
2= 1 µg/ml	2= 5 µg/ml
	3= 6 µg/ml

Patolojik tanı için doku alınması :

Madde verilmesinden 6 ay sonra deney ve kontrol gruplarından rastgele olmak üzere seçilen toplam 5 sıçan (3 deney, 2 kontrol) yeter anestezisi altında sakrifiye edildi. Kalın barsak dokuları çıkarılarak formol içinde fikse edildi. Fiksatif içindeki dokular tanı için İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

KULLANILAN ALET VE MALZEMELER :

ALETLER

Hassas terazi : Chyo JL-180
Derin dondurucu : Uğur derin dondurucu
Etüv : Heraeus
Radyoaktivite sayıcısı : Berthold nuclear spectrometer LB-2040
Santrifüj : Hettich-Zentrifugen mikrosantrifüj
(max: 15.000 rpm.)
A.A.Spektrofotometresi : SHIMADZU AA Spectrophotometry, AA 680

MALZEMELER

Mikropipetler : Eppendorf, Gilson
Mikrosantrifüj tüpü : Eppendorf
Eldivenler
Mikropipet uçları
Deney tüpleri

KİMYASAL MADDELER :

MNU (N-Nitroso-N-Methylurea) : SIGMA, (684-93-5)
CEA Kitleri : SORIN BIOMEDICA, HYBRITECH
Zn Standartları
Ca Standartları

İstatistik Değerlendirme :

Elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilen formüller yoluyla değerlendirilmiştir:

- İki örnek grubun ortalamalarının karşılaştırılması;
*gruplardan birinde (veya ikisinde de) denek sayısı 31 den küçük:

- a) n_1 ve/veya $n_2 < 31$, varyanslar homojen (eşdüzenli) :
Veriler ve ön değerlendirme şu şekildedir;

$$n_1, \bar{X} \pm SD_1$$

$$n_2, \bar{X} \pm SD_2$$

$$F = \frac{SD^2 > \text{(büyük varyans)}}{SD^2 < \text{(küçük varyans)}} = \dots \quad F < F \text{ tablo} \quad \text{dolayısı ile varyanslar} \\ \text{homojen (VH)}$$

Kıyaslamada kullanılmak üzere önce "ortak varyans" olarak adlandırılan değer hesaplanır (SD^2):

$$SD^2 = \frac{[(n_1-1)*SD^2_1] + [(n_2-1)*SD^2_2]}{n_1 + n_2 - 2} \quad \text{ve,}$$

$$t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{SD^2}{n_1} + \frac{SD^2}{n_2}}}$$

Bulunan t değeri ($n_1 + n_2 - 2$) serbestlik derecesine uyan t değerleri ile kıyaslanarak bulunur.

- b) n_1 ve/veya $n_2 < 31$ varyanslar homojen değil (farklı)

Smith-Satterthwalte İşlemi :

Varyanslar eşit bulunmaz ise önce bir t değeri hesaplanır,

burada $t = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{SD^2_1 + SD^2_2}{n_1} + \frac{SD^2_1 + SD^2_2}{n_2}}}$ formülü kullanılır.
(ortak değil gerçek varyanslar kullanılmıştır.)

Kıyaslama için ($n_1 + n_2 - 2$) serbestlik derecesine değil ,hesaplanacak özel bir serbestlik derecesinin t karşılıklarına bakılır. Bu serbestlik derecesi;

$$Sd^* = \frac{[(SD^2_1/n_1) + (SD^2_2/n_2)]^2}{\frac{(SD^2_1/n_1)^2}{n_1 - 1} + \frac{(SD^2_2/n_2)^2}{n_2 - 1}} \quad \text{'e eşittir.}$$

** (70)

BULGULAR

Çinko (Zn) Sonuçları :

Çalışmamızda deney ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde yaptığımız ölçümler sonucunda Çinko miktarları:

1.ay Deney grubunda $0,867 \pm 0,208 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $0,855 \pm 0,273 \mu\text{g/ml}$
2.ay Deney grubunda $1,074 \pm 0,209 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $0,984 \pm 0,269 \mu\text{g/ml}$
4.ay Deney grubunda $1,120 \pm 0,209 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $0,930 \pm 0,165 \mu\text{g/ml}$
6.ay Deney grubunda $0,833 \pm 0,153 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $0,691 \pm 0,154 \mu\text{g/ml}$
olarak bulunmuştur.

Deneklerin aylara göre Çinko ölçümü sonuçları toplu olarak tablo 1 ve 2 'de verilmiştir. Ayrıca gruplar arasındaki farklar , ortalama değerler kullanılarak çizilen grafiklerde gösterilmiştir. (Grafik 1 - 5)

Kalsiyum (Ca) Sonuçları :

Çalışmamızda deney ve kontrol gruplarından aldığımız serum örneklerinde tespit edilen Kalsiyum miktarları :

1.ay Deney grubunda $123,42 \pm 15,075 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $104,69 \pm 15,661 \mu\text{g/ml}$
2.ay Deney grubunda $215,31 \pm 30,441 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $225,04 \pm 11,325 \mu\text{g/ml}$
4.ay Deney grubunda $214,14 \pm 28,254 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $246,15 \pm 30,331 \mu\text{g/ml}$
6.ay Deney grubunda $174,89 \pm 9,577 \mu\text{g/ml}$, Kontrol grubunda $213,34 \pm 15,716 \mu\text{g/ml}$
olarak bulunmuştur.

Aylara göre Kalsiyum sonuçları toplu olarak tablo 3 - 4'de verilmiştir. Grup ortalamaları , grafikler yoluyla da karşılaştırılmıştır. (Grafik 6-10)

Karsinoembriyonik Antijen (CEA) Sonuçları :

Araştırmada deney ve kontrol gruplarından alınan serumlarda IRMA yöntemiyle ölçülen CEA değerleri :

Kontrol grubu = $0,098 \pm 0,091$ ng/ml

Deney grubu 2.ay = $0,245 \pm 0,099$ ng/ml
6.ay = $1,440 \pm 0,828$ ng/ml
olarak bulunmuştur.

Deneklerin CEA sonuçları tablo 5 - 6'da verilmiştir. Aynı zamanda grup ortalamaları grafik 11'de karşılaştırılmıştır.

Ağırlık Değişimlerinin Karşılaştırılması :

Deney ve kontrol grubundaki deneklerin ağırlıkları , aylık olarak kayıt edildi. Aylar arasındaki ağırlık değişimleri hesaplandı ve sonuçlar tablo 7 - 8'de toplu halde gösterildi.

Deney grubunda 1.ay-2.ay farkı $41,833 \pm 23,543$ g
2.ay-3.ay farkı $45,333 \pm 23,228$ g
3.ay-4.ay farkı $23,5 \pm 13,074$ g
4.ay-5.ay farkı $14,5 \pm 10,284$ g
5.ay-6.ay farkı $16,00 \pm 12,484$ g

Kontrol grubunda 1.ay-2.ay farkı $34,00 \pm 14,869$ g
2.ay-3.ay farkı $43,5 \pm 12,92$ g
3.ay-4.ay farkı $39,00 \pm 18,073$ g
4.ay-5.ay farkı $16,00 \pm 9,66$ g
5.ay,6.ay farkı $26,00 \pm 11,737$ g

olarak hesaplandı.

Grupların ağırlık değişimi sonuçları , grafik 12'de aylara göre karşılaştırılmıştır.

*Buraya kadar olan 4'lü bulgularımız tablo 10'da toplu olarak verilmiştir.

Patolojik Bulgular :

Kanserojen maddenin (MNU) verilmesinden sonra 6.ay'da alınan kalın barsak doku örneklerinde yapılan mikroskopik incelemeler sonucu tespit edilen patolojik değişimler ;

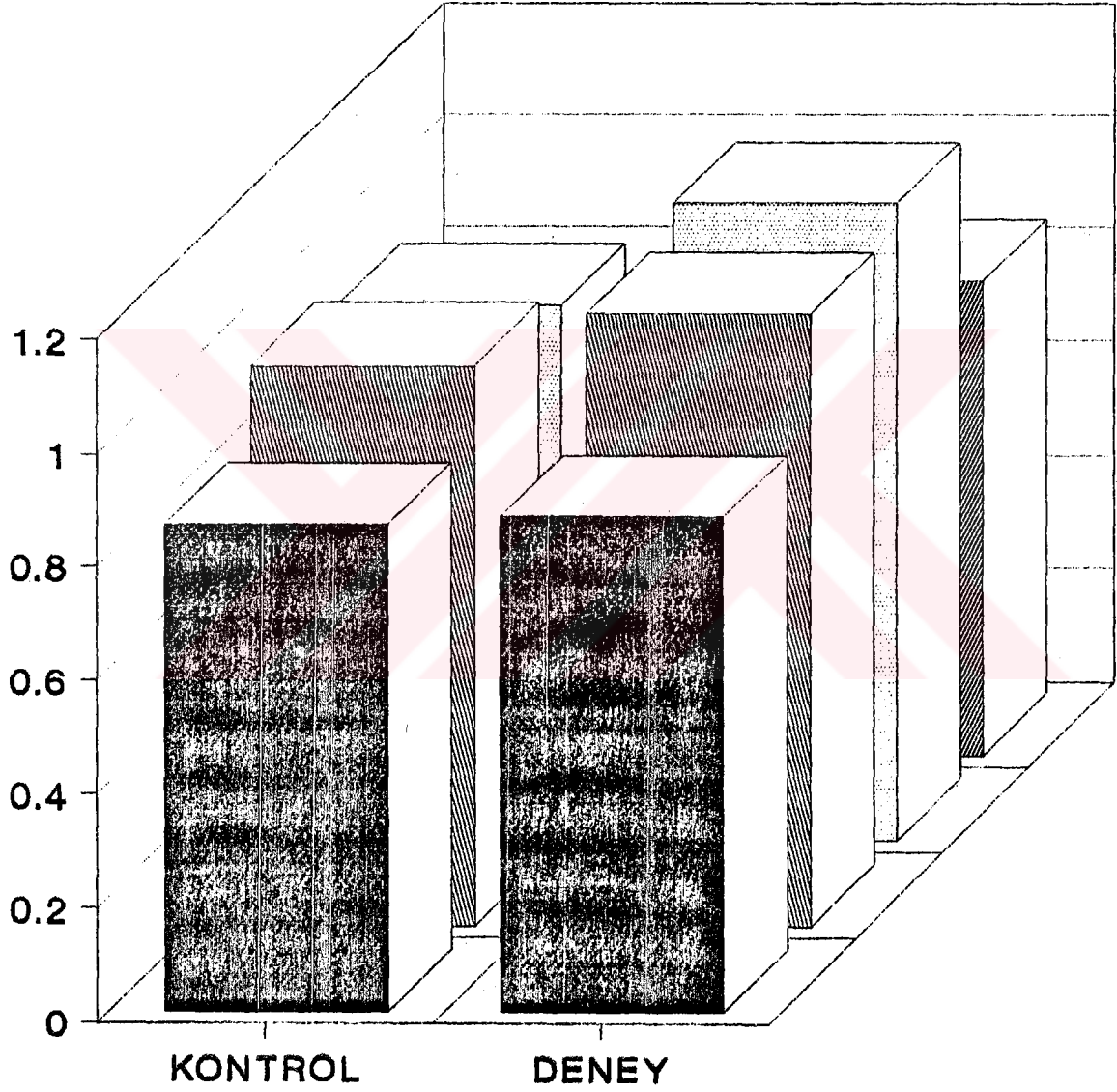
- Yüzey epiteli
- Kriptler
- Lamina propria olmak üzere 3 bölümde gruplanmıştır.

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından verilen sonuç raporu tablo 9'da verilmiştir. Ayrıca bulgular resim 1-4 'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Deney grubunda aylara göre çinko ölçümü sonuçları ($\mu\text{g/ml}$)				
DENEK	1.AY	2.AY	4.AY	6.AY
1	1,016	1,182	1,046	0,977
2	1,224	1,429	1,126	0,824
3	0,926	1,266	0,988	0,837
4	1,350	0,848	0,927	0,745
5	1,316	1,166	1,514	0,816
6	0,672	1,081	0,424	0,847
7	0,866	1,048	1,273	0,947
8	0,852	0,923	1,156	0,635
9	0,729	0,856	1,247	0,667
10	0,902	1,017	1,101	1,014
11	0,798	1,052	1,193	0,807
12	0,868	0,972	1,423	0,638
13	0,846	0,962	1,183	0,597
14	0,528	1,059	0,912	0,903
15	0,706	0,883	1,143	0,745
16	0,740	0,637	0,869	0,843
17	0,706	0,891	1,116	0,608
18	0,988	0,961	1,232	1,100
19	0,862	1,185	1,088	1,244
20	0,716	0,909	1,041	0,751
21	0,544	1,012	1,418	1,013
22	0,700	1,039	0,862	1,000
23	1,254	1,349	1,117	0,732
24	0,720	1,348	1,025	0,598
25	0,974	1,257	1,134	0,782
26	0,968	1,166	1,317	0,886
27	0,906	1,137	1,034	0,851
28	0,776	1,102	1,428	0,886
29	0,946	1,250	1,127	0,902
30	0,640	1,251	1,165	0,817
Ortalama:	0,867967	1,0746	1,120967	0,833733
SD:	0,208847	0,177149	0,2098	0,153751

Tablo 2: Kontrol grubunda aylara göre çinko ölçümü sonuçları ($\mu\text{g/ml}$)				
kontrol	1.AY	2.AY	4.AY	6.AY
1	0,858	0,891	1,203	0,714
2	0,580	0,727	0,993	0,491
3	1,030	0,811	0,773	0,897
4	0,890	0,582	1,041	0,832
5	0,590	1,146	1,164	0,908
6	0,550	1,063	0,924	0,538
7	1,466	0,829	0,710	0,565
8	0,982	1,080	0,948	0,751
9	0,736	1,380	0,856	0,674
10	0,868	1,336	0,782	0,545
Ortalama:	0,855	0,9845	0,9394	0,6915
SD	0,273763	0,26912	0,165153	0,154353

Zn



1.AY 2.AY 4.AY 6.AY

Grafik 5: Gruplarda ortalama Zn sonucu

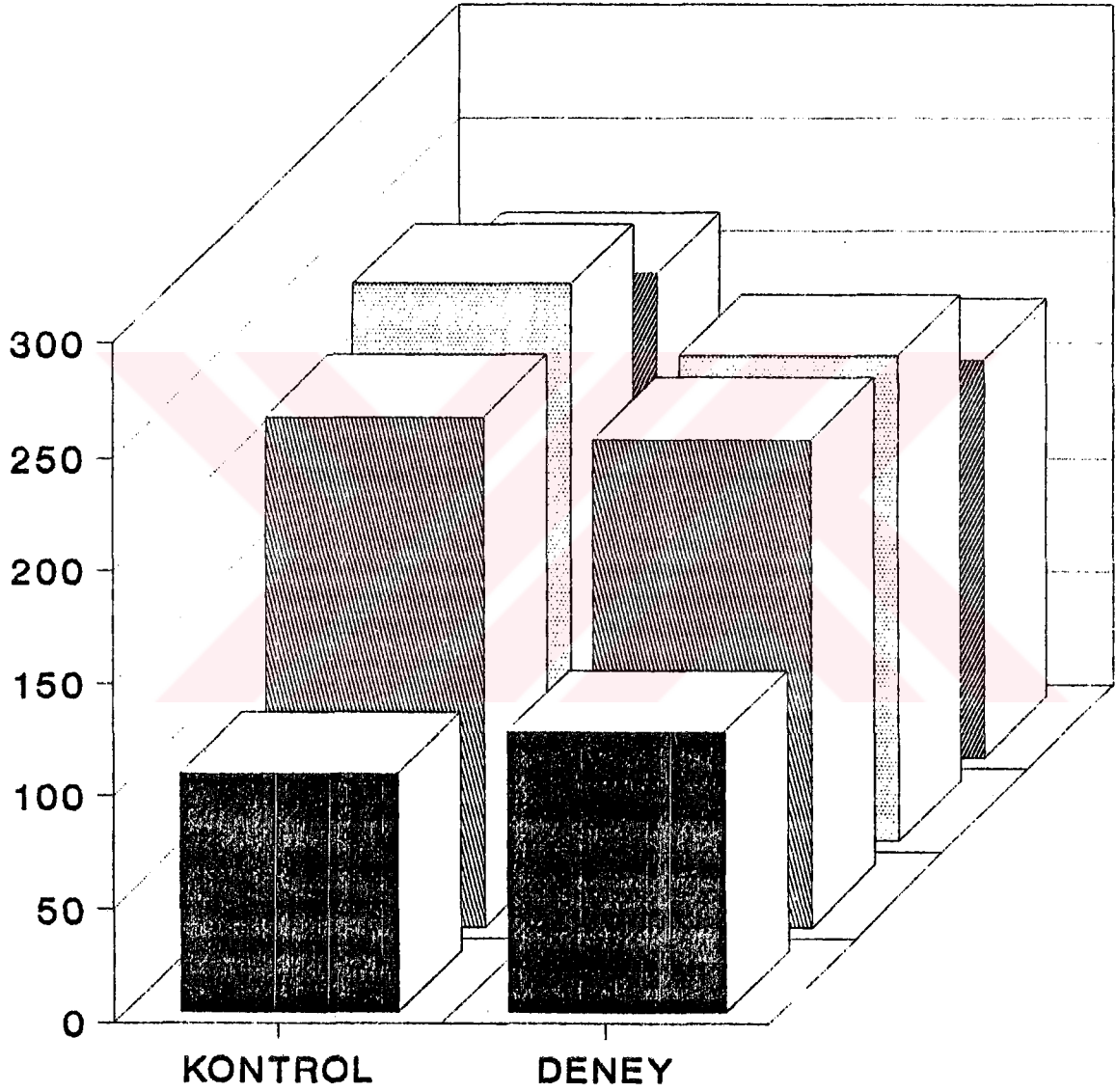
Tablo 3: Deney grubunda aylara göre kalsiyum ölçümü sonuçları ($\mu\text{g/ml}$)

DENEK	1.AY	2.AY	4.AY	6.AY
1	129,7	171,0	229,1	177,6
2	127,6	155,7	262,6	181,7
3	156,9	162,3	149,8	166,9
4	131,6	187,1	176,9	161,9
5	123,6	163,7	178,2	172,8
6	86,6	229,3	183,9	179,4
7	119,8	248,6	193,3	187,2
8	120,7	204,9	179,9	174,8
9	108,4	254,3	197,2	156,3
10	128,7	226,7	211,5	173,5
11	116,9	224,4	211,0	182,3
12	132,6	236,3	202,4	153,1
13	104,2	228,1	211,6	162,3
14	130,6	236,3	201,2	170,9
15	112,7	219,3	191,9	165,8
16	132,8	200,6	208,7	162,5
17	132,8	275,9	193,0	171,1
18	110,6	216,6	228,9	177,4
19	114,7	212,9	223,7	171,8
20	125,4	187,0	212,3	186,6
21	134,3	247,1	229,2	182,6
22	134,0	218,5	191,9	182,9
23	139,9	227,6	243,7	192,0
24	136,1	226,1	229,1	172,5
25	116,0	247,9	239,6	177,0
26	105,0	222,2	238,6	184,6
27	106,4	221,8	257,1	176,8
28	100,3	155,9	253,1	180,0
29	147,9	224,5	228,7	188,7
30	135,8	226,8	266,1	173,9
Ortalama:	123,42	215,3133	214,14	174,8967
SD	15,07589	30,44168	28,2547	9,577181

Tablo 4: Kontrol grubunda aylara göre kalsiyum ölçümü sonuçları ($\mu\text{g/ml}$)

Kontrol	1.AY	2.AY	4.AY	6.AY
1	97,9	218,7	224,5	203,7
2	128,8	223,9	221,7	225,2
3	125,4	238,9	249,9	236,4
4	101,7	212,5	265,3	202,7
5	119,8	205,2	231,5	200,7
6	88,9	219,3	320,2	189,3
7	112,6	234,5	226,6	200,8
8	88,9	238,7	239,7	223,7
9	92,5	225,9	259,2	230,4
10	90,4	232,8	222,9	220,5
Ortalama:	104,69	225,04	246,15	213,34
SD	15,66159	11,3258	30,33151	15,71674

Ca



■ 1.AY ▨ 2.AY ▩ 4.AY ▧ 6.AY

Grafik 10 : Graplarda ortalama kalsiyum sonucu

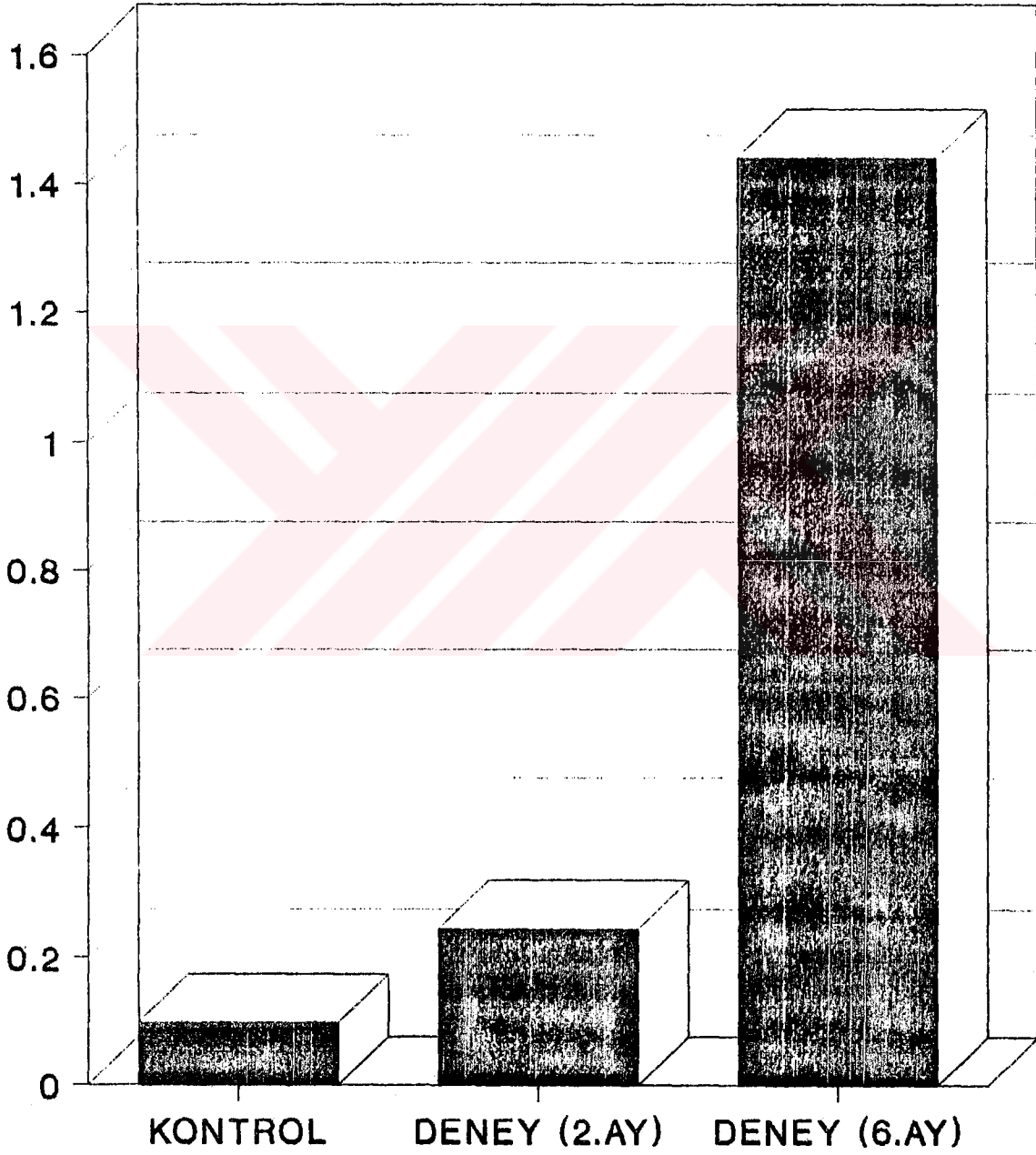
**Tablo 5: Deney grubunda
CEA ölçüm sonuçları**

DENEK	2.AY	6.AY
1	0,2	0,7
2	0,25	1,2
3	0,3	0,6
4	0,2	1,0
5	0,33	2,6
6	0,15	1,5
7	0,4	0,8
8	0,3	1,0
9	0,2	1,5
10	0,2	0,8
11	0,2	1,2
12	0,0	0,8
13	0,2	1,6
14	0,08	1,3
15	0,3	1,0
16	0,4	2,4
17	0,4	0,7
18	0,4	2,3
19	0,2	2,2
20	0,4	0,8
21	0,3	1,6
22	0,25	1,2
23	0,2	0,8
24	0,2	0,8
25	0,12	0,8
26	0,3	1,6
27	0,25	2,7
28	0,25	1,5
29	0,12	0,9
30	0,25	2,3
Ortalama:	0,245	1,44
SD	0,099715	0,82821

**Tablo 6: Kontrol
grubu CEA sonucu**

kontrol	
1	0,15
2	0,2
3	0,08
4	0,2
5	0,0
6	0,0
7	0,15
8	0,2
9	0,0
10	0,0
Ortalama	0,098
SD	0,091506

CEA



Grafik 11: Kontrol ve deney CEA sonucu

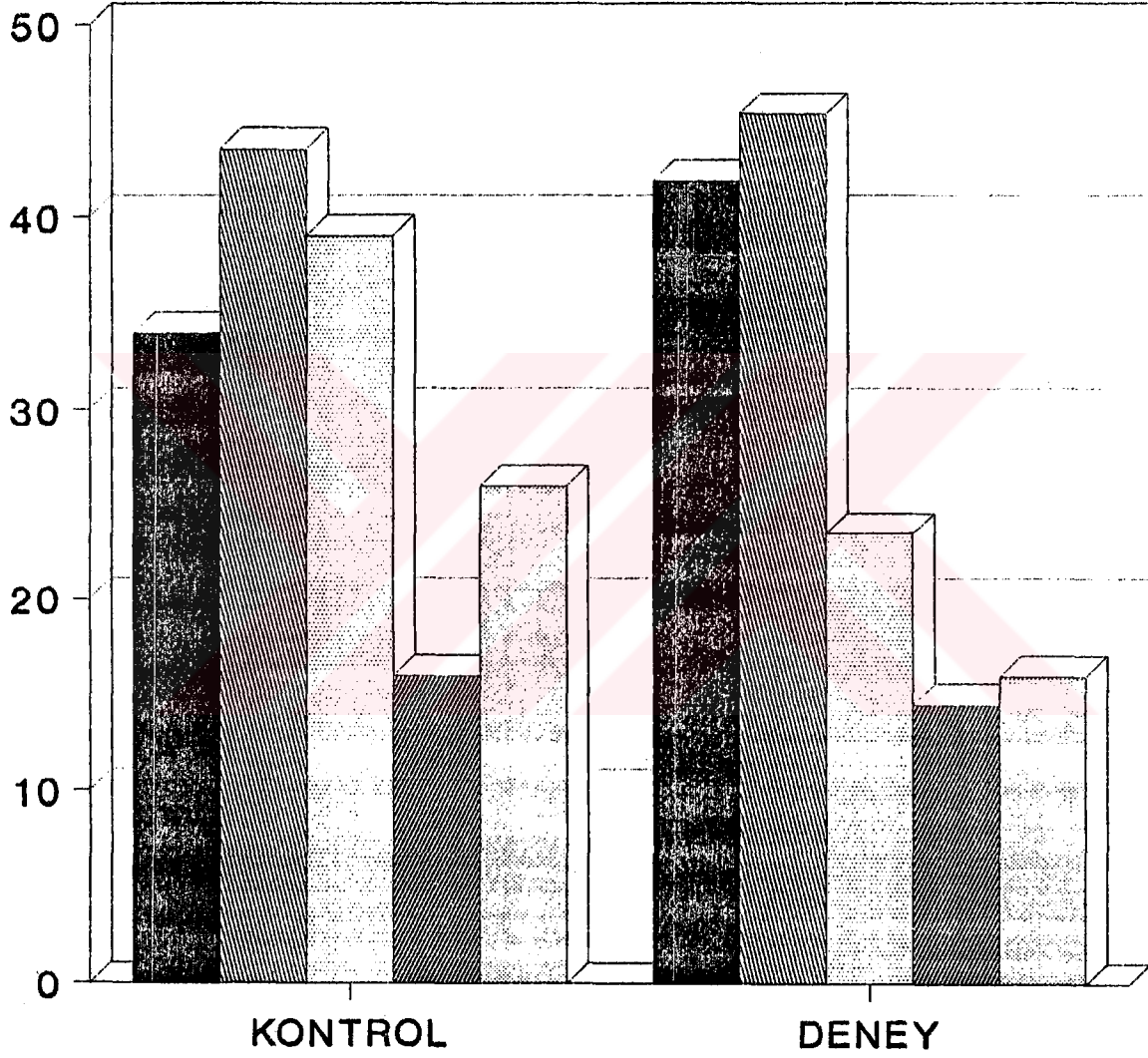
Tablo 7: Deney grubunda aylara göre ağırlık değişiminin gösterilmesi

DENEK	1.AY-2.AY	2.AY-3.AY	3.AY-4.AY	4.AY-5.AY	5.AY-6.AY
1	20	110	30	0	30
2	0	100	20	10	30
3	50	65	25	30	10
4	20	70	10	10	20
5	45	55	30	30	0
6	45	65	40	20	10
7	60	55	15	20	0
8	10	30	20	20	0
9	50	20	0	40	40
10	20	50	10	10	20
11	35	35	20	20	10
12	50	40	5	25	10
13	45	35	20	20	0
14	20	60	10	10	30
15	45	15	10	0	10
16	10	60	20	10	40
17	30	65	0	20	30
18	70	30	30	10	20
19	60	30	30	20	0
20	40	40	20	10	10
21	120	20	25	15	10
22	70	10	40	30	10
23	50	60	10	20	0
24	45	20	50	0	30
25	70	50	30	0	10
26	35	40	40	0	20
27	20	30	40	10	10
28	40	30	40	10	30
29	50	30	30	10	10
30	30	40	35	5	30
Ortalama:	41,83333	45,33333	23,5	14,5	16
SD	23,54319	23,22801	13,07472	10,28474	12,48447

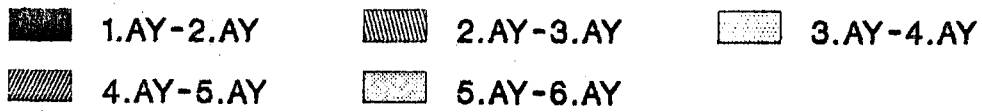
Tablo 8: Kontrol grubunda aylara göre ağırlık değişiminin gösterilmesi

kontrol	1.ay-2.ay	2.ay-3.ay	3.ay-4.ay	4.ay-5.ay	5.ay-6.ay
1	45	30	55	10	20
2	10	60	50	30	20
3	10	60	50	10	10
4	40	40	50	30	50
5	20	35	45	30	40
6	40	50	50	10	30
7	50	30	50	10	20
8	45	30	10	10	20
9	40	60	10	10	20
10	40	40	20	10	30
Ortalama:	34	43,5	39	16	26
SD	14,86981	12,9207	18,07392	9,660918	11,73788

AGIRLIK DEĞİŞİMİ



Grafik 12:



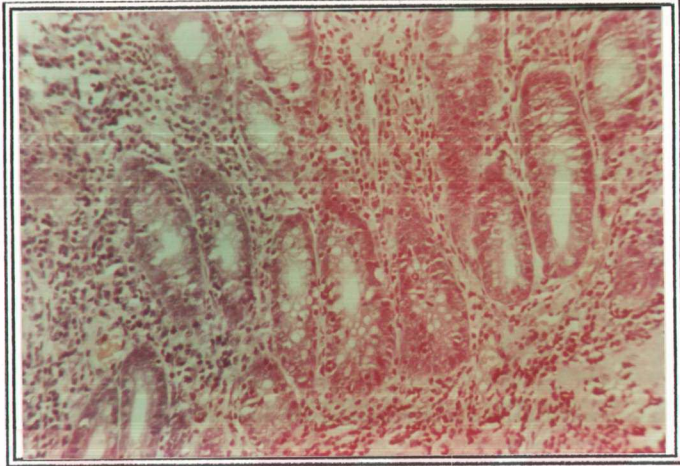
Tablo 9: Patolojik bulguların gruplanması

YÜZEY EPİTELI	Denek 1	Denek 2	Denek 3	Kontrol 1	kontrol 2
Regenerasyon	(+) FOKAL	(+) FOKAL	(-)	(+) FOKAL	(-)
Epitelit	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

KRIPTLER					
Goblet hücre kaybı	(+)	(+++)	(+++)	(+)	(+)
Regenerasyon	(+)	(++)	(++)	(+)	(-)
Kript Apsesi	(-)	(+) SEYREK	(+) SEYREK	(-)	(-)
Kript Dilatasyonu	(+) SEYREK	(+) SEYREK	(+) SEYREK	(-)	(-)
İntraepitelyal lenfosit	(-)	(++)	(-)	(-)	(-)
Mitoz	1/2 ye ulaşıyor	1/2 ye ulaşıyor	2/3'e ulaşıyor	1/2 ye ulaşıyor	2/3'e ulaşıyor

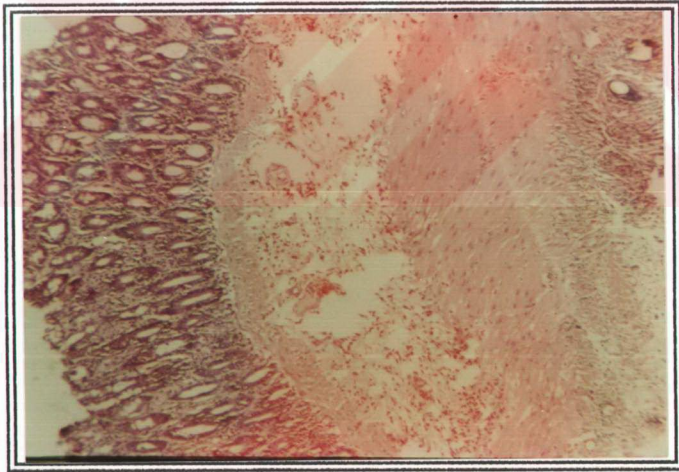
LAMINA PROPRIA					
Lenfoid Hiperplazi	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Lenfosit ve Plazma Hücre Artışı	(++)	(++)	(++)	(+)	(+)
Nötrofil	(++)	(+++)	(+++)	(+)	(-)
Displazi	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Kanser	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)

DEĞERLENDİRME	
Denek 1	Mukozada sınırlı hafif derecede aktif kolit
Denek 2	Fokal alanlarda transmüral aktif kolit, lokal peritonit
Denek 3	Şiddetli aktivasyon gösteren kolit
Kontrol 1	
Kontrol 2	



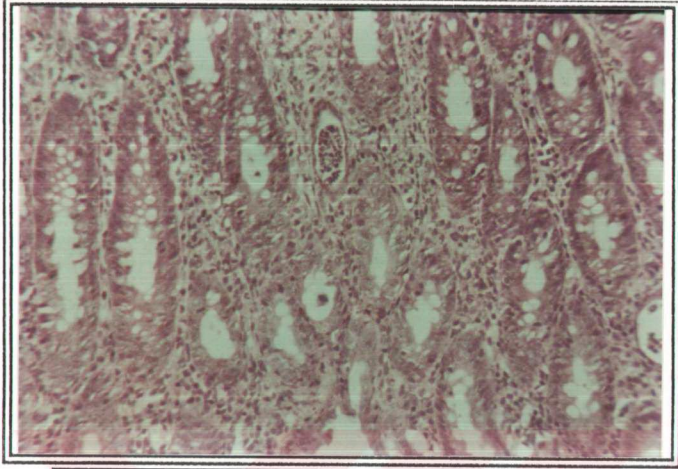
Resim 1 :

Denek 1;kalın barsak mukozası.Kriptleri döşeyen
epitelde goblet hücre kaybı,lamina propria
lenfoplazmositer hücre artışı (H/E X200)



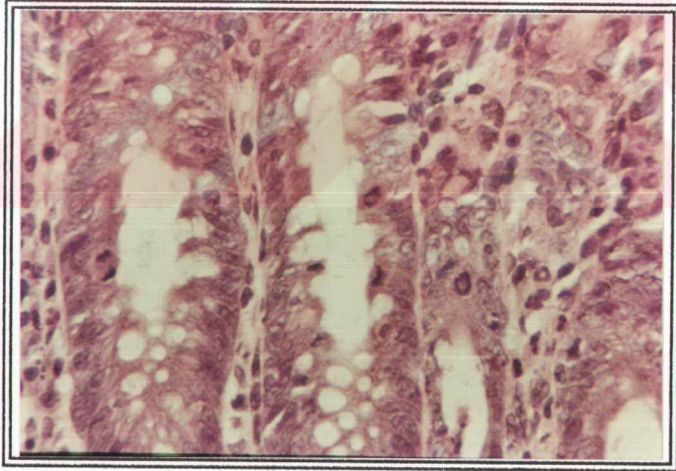
Resim 2 :

Denek 2;kalın barsak mukozası.Kriptleri döşeyen
epitelde goblet hücre kaybı,kript apsesi,intraepitelyal
lenfosit (H/E X80)



Denek 3;kalın barsak mukozası.Kriptleri döşeyen
epitelde goblet hücre kaybı,lamina propriada
lenfoplazmositer hücre artışı (H/E X200)

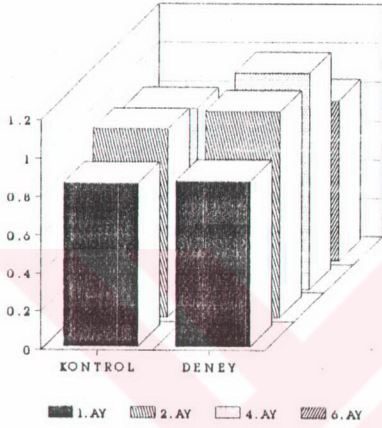
Resim 3 :



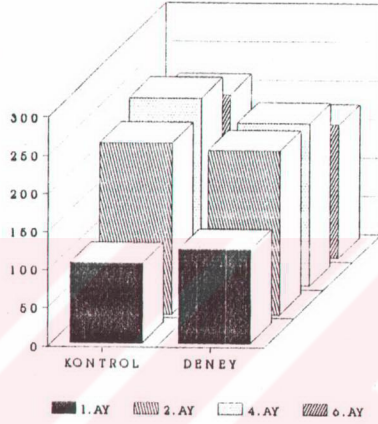
Denek 3;kalın barsak mukozası.Kript absesi,lamina
proprida lenfoplazmositer hücre artışı (H/E X500)

Resim 4 :

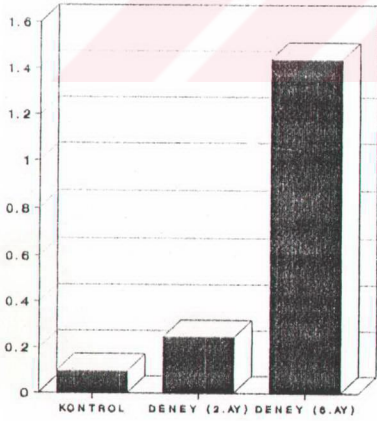
Zn



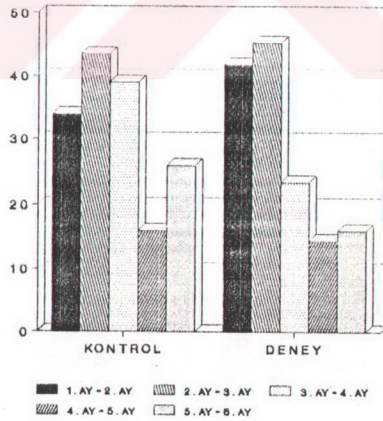
Ca



CEA



(gr)



Tablo 10 : Genel olarak bulgular

Bulguların İstatistik Değerlendirilmesi :

Tablo 1 - 9' da özetlenen bulgularımızın istatistik değerlendirilmesi Çinko (Zn), Kalsiyum (Ca),Karsinoembriyonik Antijen (CEA) ve ağırlık değişimi parametreleri -nin kontrol ve deney gruplarında karşılaştırılması şeklinde yapılmıştır. (Tablo 11-14)

Çinko bakımından ortalama değerlerin deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında:

1. ayda deney grubu ortalaması ve kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$)
2. ayda deney grubu ortalaması ve kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$)
4. ayda deney grubu ortalaması, kontrol grubu ortalamasından ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,01$) olarak yüksek bulunmuştur.
6. ayda deney grubu ortalaması, kontrol grubu ortalamasından ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,01$) olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 11).

Kalsiyum bakımından ortalama değerlerin deney ve kontrol gruplarında karşılaştırılmasında :

1. ayda deney grubu ortalaması, kontrol grubu ortalamasından çok ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,001$) olarak yüksek bulunmuştur.
2. ayda deney grubu ortalaması ve kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$).
4. ayda deney grubu ortalaması, kontrol grubu ortalamasından ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,01$) olarak düşük bulunmuştur.
6. ayda deney grubu ortalaması, kontrol grubu ortalamasından çok ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,001$) olarak düşük bulunmuştur (Tablo 12).

CEA sonuçlarının deney ve kontrol grubu ortalamaları açısından karşılaştırılmasında :

2. ayda deney grubu ortalaması , kontrol grubu ortalamasından çok ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,001$) olarak yüksek bulunmuştur.
6. ayda deney grubu ortalaması , kontrol grubu ortalamasından çok ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,001$) olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 13).

Ağırlık değişimi açısından deney ve kontrol grubu ortalamaları karşılaştırıldığında :

- (1.ay-2.ay) deney grubu ortalaması ve kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$)
- (2.ay-3.ay) deney grubu ortalaması ve kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$)
- (3.ay-4.ay) deney grubu ortalaması , kontrol grubu ortalamasından ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,01$) olarak düşük bulunmuştur.
- (4.ay-5.ay) deney grubu ortalaması ve kontrol grubu ortalaması arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$)
- (5.ay-6.ay) deney grubu ortalaması , kontrol grubu ortalamasından ileri düzeyde anlamlı ($p < 0,02$) olarak düşük bulunmuştur.(Tablo 14)

	KONTROL	DENEY	DEĞERLENDİRME
1.AY	0,855 ± 0,273	0,867 ± 0,208	p > 0,05 (VH)
2.AY	0,984 ± 0,269	1,074 ± 0,209	p > 0,05 (VHD)
4.AY	0,939 ± 0,165	1,120 ± 0,209	p < 0,01 * (VH)
6.AY	0,691 ± 0,154	0,833 ± 0,153	p < 0,01 * (VH)

**Tablo 9 : Çinko sonuçlarının İstatistik değerlendirilmesi
(VH=varyanslar homojen; VHD=varyanslar homojen değil)**

	KONTROL	DENEY	DEĞERLENDİRME
1.AY	104,69 ± 15,661	123,42 ± 15,075	p < 0,001 * (VH)
2.AY	225,04 ± 11,325	215,313 ± 30,441	p > 0,05 (VHD)
4.AY	246,15 ± 30,331	214,14 ± 28,254	p < 0,01 * (VH)
6.AY	213,34 ± 15,716	174,896 ± 9,577	p < 0,001 * (VHD)

**Tablo 10 : Kalsiyum sonuçlarının İstatistik değerlendirilmesi
(VH=varyanslar homojen; VHD=varyanslar homojen değil)**

	KONTROL	DENEY	DEĞERLENDİRME
2.AY	0,098 ± 0,091	0,245 ± 0,099	p < 0,001 * (VH)
6.AY		1,44 ± 0,828	p < 0,001 (VHD) *

**Tablo 11: CEA sonuçlarının istatistik değerlendirilmesi
(VH=varyanslar homojen; VHD=varyanslar homojen değil)**

	KONTROL	DENEY	DEĞERLENDİRME
1.AY-2.AY	34 ± 14,869	41,833 ± 23,543	p > 0,05 (VH)
2.AY-3.AY	43,5 ± 12,92	45,333 ± 23,228	p > 0,05 (VHD)
3.AY-4.AY	39 ± 18,073	23,5 ± 13,074	p < 0,01 * (VH)
4.AY-5.AY	16 ± 9,66	14,5 ± 10,284	p > 0,05 (VH)
5.AY-6.AY	26 ± 11,737	16 ± 12,484	p < 0,02 * (VH)

**Tablo 12: Ağırlık ölçümlerinin istatistik değerlendirilmesi
(VH=varyanslar homojen; VHD=varyanslar homojen değil)**

TARTIŞMA:

Çalışmamızda kullandığımız MNU ile oluşturulan deneysel tümör modelinde 6.ay sonrasında ekte ettiğimiz patolojik bulgular genel olarak aktif kolit ve lokal peritonit başlıklarında toplanmaktadır.Bu model üzerinde yapılan histolojik incelemelere bakıldığında, adenom-karsinom geçiş aşamasında erken dönemler için kript düzensizlikleri (apsesi,dilatasyon vb.), prekürsör yada preneoplastik lezyon olarak tanımlanmaktadır(09,36). Ayrıca bu dönemde ras genin mutasyonu tespit edilmiştir (76,69).

İnsan kolon tümörleri yapılan çalışmalarda da kript düzensizlikleriyle ortaya çıkan ülseratif kolit'in uzun sürede ortaya çıkabilen önemli komplikasyonlarından biri de kolorektal karsinomlar olarak gösterilmektedir(9,33).

Narisawa ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada ise indometazinin PG biosentezi üzerindeki supresyonu yoluyla MNU modelinde tümör gelişimini durdurucu etkisi (kanseroostatik) olduğu ancak yokedicici (kanserosidal) etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir(54). Bu sonuç patolojik çalışma bulgularında bildirilen artmış immün sistem aktivasyonunu destekler yöndedir.

Oral yoldan verilen kalsiyum (Ca); kolon kanser riski yüksek olan olgularda epitel hücrelerinin proliferasyonunu,düşük risk grubundaki olgulara benzer şekilde dengede tutmaktadır (2,46).

Midedeki hidroklorik asit (HCl), besinlerdeki kalsiyumu eritir.Bağırsaktaki yağların hidrolizi ile açığa çıkmış olan yağ asitleriyle sabun oluşturur.Bu da safra asitleriyle çok ufak parçalı emülsiyonlar haline getirilerek ince barsaktan emilir (88).

Buna paralel olarak safra asitleri ve yağ asitlerinin kemirgenlere direkt olarak verilmesi kolon için iritan ve toksik olmakta bu da kolonik epitel hücre proliferasyonunu artırmaktadır.Bu olay oral yoldan verilen Ca ile azaltılabilmektedir (59,2,63,39).

D Vitamini ve Kalsiyumun insan malign melanom hücrelerinin proliferasyonunu invitro ortamda inhibe ettiği gösterilmiştir (26,14,47). Ayrıca Ca ve vitamin D etkileşimi ve diğer iyonların buna etkisi de araştırılmıştır (79,23,8, 38,77,82,78).

Kültürde neoplastik hücreler, normal hücrelerin aksine düşük konsantrasyonlu mediyumlarda proliferatifdir (67,83,87)

Meme dokusunda yapılan bir çalışmada normal ve tümör dokuların karşılaştırıldığında kalsiyum ve çinko seviyeleri tümör dokusu lehine yüksek bulunmuştur (69). Kimyasal yolla oluşturulan kolon tümörleri üzerinde de Ca'nın azaltıcı etkisi vardır (7,20).

Kanserin indüklediği osteolizis , normal osteoklastların etkisi ile olmaktadır. Anormallik, tümör hücreleri ve normal ev sahibi hücrelerden salgılanan humoral faktörlere cevap olarak patolojik bir osteoklast aktivitesinin oluşmasından doğmaktadır.Tümör ve aktive olmuş ev sahibi hücrelerden salınan humoral faktörler, osteoklastları aktive etmek üzere, hem lokal hemde sistemik olarak etk gösterirler. Hümoal yolla oluşan osteolizis , kemik metastazi klinik olarak bulunmasa bile yine de oluşabilir.Bu olay hiperkalsemiye neden olur (58)

Çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere bakacak olursak; 1.Ay sonunda kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olan deney grubu Ca değerleri (Tablo 12); 2.Aydan itibaren kontrol değerlerinin altında kalmıştır.Bu azalma yukarıda belirttiğimiz şekilde,kalsiyumun koruyucu etkilerinin devreye sokulduğu ve vücudun oluşan

lezyonları gideme amacıyla kalsiyumu kullandığı şeklinde yorumlanabilir. Başlangıç lezyonlarının (Kripta düzensizlikleri vb.), diette kalsiyumu artırarak bazı vakalarda, nomala döndürülebildiğini bildiren yayınlar sonuçlarımızı destekler yöndedir.

Çinko değerlerine baktığımızda ise kalsiyumun aksine kontrol grubundaki değerler, deney grubundan düşüktür. Bu fark 4. ve 6. ay değerlerinde istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 11). Dursun ve Ark.'larının yaptığı araştırmada; kontrol grubu çinkosu normal olan bazal diyetle; deney grupları ise içerisinde farklı oranlarda kalsiyum bulunan diyetlerle ad libitum olarak beslenmiştir. Düşük kalsiyum alanlarda, çinko absorpsiyonunda önemli bir artış görülürken; yüksek ve çok yüksek kalsiyum alanlarda bir azalma meydana gelmiştir. Böylece vücut çinko konsantrasyonuna, diyetle alınan kalsiyumun etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar bizim değerlerimizle paralel yöndedir (19)

Ayrıca çinko dehidrogenazların, DNA polimerazın ve karbonik anhidrazın kofaktörü olması ; bununla birlikte yaklaşık 100 enzimin yapısal bileşeni görevini yerine getirmesi münasebetiyle karsinogenez mekanizmasıyla direkt ilişkisi de araştırılan bir elementtir (29,22,60,37,17).

Aylara göre ağırlık değişimlerini incelendiğinde 3. Aylardan itibaren deney grubunun kilo artışında kontrol grubuna göre azalma görülmektedir (Tablo 14). Literatürde MNU ile oluşturulan deneysel modellerde deneklerin kilo kaybına uğradıkları vurgulanmaktadır (32,81).

Karsinoembriyonik antijen (CEA)'in, kolorektal kanserlerin erken tanısında önemli bir yeri bulunmamasına karşılık, prognozun belirlenmesinde önemi fazladır (80,49,73). Araştırmamızda, deney grubu değerleri normal kabul edilen sınırlar içinde kalmak şartıyla (0-5ng/ml) kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (Tablo 13). Ancak bu veriler histolojik olarak desteklenemediği için (immunohistokimyasal olarak); çok aydınlatıcı olamamıştır (42). Çünkü normal kabul edilen değerler insan toplulukları arasında bile değişim gösterebilmektedir (61). Bununla birlikte elimizdeki değerler; çalışmamızın ilerideki aşamalarında (Tümörün oluşumunun takibi ve cerrahi olarak çıkarılması) yapacağımız ölçümlere ışık tutacaktır (56).

Sonuç olarak araştırmamızı deney gruplarına kontrollü olarak Ca bakımından zengin diyet uygulanması ve doku üzerinde CEA tayini yapılması şeklinde bir dizi ek parametreyle genişleterek devam etmeyi amaçlamaktayız. Ayrıca laboratuvarımızda ilk kez uyguladığımız bu modeli, kanser konusunda yapılacak in vivo çalışmalarda uygun bir model olarak yaygınlaştırmayı düşünmekteyiz.

Bütün kanser tiplerinde olduğu gibi kolon kanserleri de mekanizmaları tam olarak açıklanamayan çok aşamalı ve çok etkenli patolojik durumlardır. Aydınlatılması için daha uzun yıllar ve çok kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son yıllarda modern tıbbın birçok sahasında olduğu gibi kolon kanserleri konusunda da sorumlu genlerin tespiti ve terapisi çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Bu tür çalışmalar özellikle ailesel adenomatöz polipozis gibi yüksek risk taşıyan gruplar için ümit vericidir.

ÖZET:

Çalışmamızda DETAM'dan alınan 40 adet Wistar albino sıçan kullanıldı. MNU (N-Methyl-N-Nitrosurea) verilen deney grubu (30 adet sıçan) ve kontrol grubu (10 adet sıçan) Kalsiyum (Ca), Çinko (Zn) ve Karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyeleri açısından incelendi.

Kanserojen maddenin verilmesini takip eden 6 aylık erken dönemde kriptta düzensizlikleri ile seyreden mikroskopik değişimler tespit edildi. Bu aşamada displazi görülmedi.

Serum Ca değerleri kontrol grubuna göre azalırken; Zn kontrol grubundan istatistiksel değerlendirme neticesinde anlamlı olarak yüksek bulundu. Serum kalsiyum miktarındaki azalma; mukozadaki tahribatı kompanse etmek isteyen koruyucu bir mekanizma da kullanılabileceği şeklinde değerlendirildi.

Çinko değerlerinin deney grubundaki yüksekliği, önceki çalışmalarla paralel şekilde kalsiyum miktarındaki değişimle uyumlu bulundu.

Deney grubunda yüksek olarak ölçülen CEA düzeyinin, ileri araştırma aşamalarında, doku-CEA tespitleriyle desteklenmesine karar verildi.

SUMMARY:

In this study, rats were supplied by DETAM. 40 Male rats (Wistar albino) were kept in the same facility and the animals were divided into two groups, 30 Male rats for test and 10 male rats for control groups were used.

Administered at MNU (N-Nitroso-N-Methylurea) in test group. Calcium (Ca), Zinc (Zn) and Carcino embryonic Antigen (CEA) levels were determined.

Calcium value in serum was found lower and at the same time Zinc value in serum was higher in test group than the control values.

CEA levels were found very high in test group for these findings are interesting and decided to investigate CEA levels in cells in the near future.

Our explanation for this situation is interesting, we look for to investigate more.

ÖZGEÇMİŞ :

1970 yılında Kayseri ilinin Ağınas köyünde doğdum.İlkokulu ANKARA-Aydınlıkevler İlkokulunda;ortaokulu ELAZIĞ- Atatürk Ortaokulunda;liseyi İSTANBUL-İbrahim Turhan Lisesinde bitirdim.Üniversite eğitimimi İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünde 1992 yılında tamamladım.

Halen aynı bölümün Genetik Anabilim Dalında yüksek lisans öğrencisi olarak bulunmaktayım.Aynı zamanda İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Çeşitli kongrelerde sunulmuş toplam sekiz yayınum var.

KAYNAKLAR :

1. Ahnen, D.J., Nakane, P.K., Brown, W.R.: Ultrastructural Localization of Carcinoembryonic Antigen in Normal Intestine and Colon Cancer.
Cancer 49:2077-90, 1982
2. Appleton, G.V.N., Bristol, J.B., Williamson, R.C.N.: Increased Dietary Calcium and Small Bowel Resection have Opposite Effects on Colonic Cell Turnover.
B. J. Surg. 73:1018-21, 1986
3. Arafah, B.M., Finegan, H.M., Roe, J., Manni, A.: Hormone Dependency in N-Nitrosomethylurea-Induced Rat Mammary Tumors.
Endocrinology 111(2):584-588, 1982
4. Arfman, G., Axelson, O., Ericsson-Begodzki, A., Fredrikson, M.: Cereal Fiber, Calcium, and Colorectal Cancer.
Cancer 69:2042-48, 1992
5. Aviram, R., Deutsch, A., Patya, M., Nordenberg, J.: Biochemical Tissue Markers of Human Colorectal Carcinoma.
Dis colon rectum 31:176-180, 1988
6. Becciolini, A., Porciani, S., Lanini, A., Balzi, M.: Polyamine Levels in Healthy and Tumor Tissues of Patients with Colon Adenocarcinoma.
Dis Colon Rectum 34:167-173, 1991
7. Belleli, A., Shany, S., Levy, J., Guberman, R.: A Protective Role of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in Chemically Induced Rat Colon Carcinogenesis.
Carcinogenesis (United States) 13(12):2293-8, Dec 1992
(Abst.)
8. Birge, S.J., Miller, R.: The Role of Phosphate in the Action of Vitamin D on the Intestine.
The journal of clinical investigation 60:980-88, 1977
9. Boland, R.C.: The Biology of Colorectal Cancer.
Cancer 71:4180-6, 1993
10. Bunn, Jr., P.A., Cohen, M.L., Widerlite, L., Nugent, J.L.: Simultaneous Gastric and Plasma Immunoreactive Plasma Carcinoembryonic Antigen in 108 Patients Undergoing Gastroscopy.
Gastroenterology 76:734-41, 1979

11. Burt, R.W., Bishop, D.T., Cannon-Albright, L., Samowitz, W.S.: Population Genetics of Colonic Cancer.
Cancer 70: 1719-1722, 1992
12. Castegnaro, M., Benard, M., Van Broekhoven, L.W., Fine, D.: Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamides.
IARC Scientific Publications No:55, Lyon 1983
13. Cohen, B.I., Raicht, R.F., Fazzini, E.: Reduction of N-Methyl-N-nitrosurea-Induced Colon Tumors in the Rat by Cholesterol.
Cancer Research 42:5050-5052, 1982
14. Colston, K., Colston, M.J., Feldman, D.: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and Malignant Melanoma: The Presence of Receptors and Inhibition of Cell Growth in Culture.
Endo 108 (3):1083-86, 1981
15. Cosimelli, M., De Peppo, F., Castelli, M., Giannarelli, D., Schinaia, G.: Multivariate Analysis of a Tissue CEA, TPA, and CA 19.9 Quantitative Study in Colorectal Cancer Patients.
Dis colon rectum 32:389-97, 1989
16. Dejnek, A., Hjerpe, A.: Carcinoembryonic Antigen-like Reactivity in Malignant Mesothelioma.
Cancer 73:464-69, 1994
17. Denton, J.E., Lui, M.S., Aoki, T., Sebolt, J.: Enzymology of Pyrimidine and Carbohydrate Metabolism in Human Colon Carcinomas.
Cancer research 42:1176-83, 1982
18. Dreger, D., Kelly, S. (Ed.): The National Medical Series for Independent Study: Pathology, (33-41, 195-202)
Harwal Publishing Company, Media, Pennsylvania 1990 by Williams and Wilkins (Çeviri: Prof. Dr. Çevikbaş, U. (Ed.))
19. Dursun, N., Aydoğan, S., Ercan, M., Karatoy, M.: The Effect of Various Dietary Calcium Concentrations on the Biological Interactions of Zinc and Calcium in Rats.
Erciyes Tıp Dergisi 15(1):10-15, 1993
20. Felder, C.C., Mac Arthur, L., Ma, A.L., Gusovsky, F.: Tumor-Suppressor Function of Muscarinic Acetylcholine Receptors is Associated with Activation of Receptor-Operated Calcium Influx.
Proc Natl Acad Sci USA (United States) 90(5): 1706-10, Mar 1993 (Abst.)
21. Fletcher, R.H.: Carcinoembryonic Antigen.
Annals of internal medicine 104:66-73, 1986

22. Flieger, D., Riethmüller, G., Ziegler-Heitbrock, H.W.: Zn⁺⁺ Inhibits Both Tumor Necrosis Factor Mediated DNA Fragmentation and Cytolysis.
Int J Cancer (United States) 44(2):315-9, Aug 15 1989 (Abst)
23. Freund, T., Bronner, F.: Stimulation in vitro by 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ of Intestinal Cell Calcium Uptake and Calcium-binding Protein.
Science 190:1300-2, 1975
24. Fujimoto, S., Kitsukawa, Y., Itoh, K.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Gastric Juice or Feces as an Aid in the Diagnosis of Gastrointestinal Cancer.
Annals of surgery 189:34-38, 1979
25. Fuks, A., Banjo, C., Shuster, J., Freedman, S.O.: Carcino-embryonic Antigen (CEA), Molecular Biology and Clinical Significance.
Biochimica et biophysica acta 417:123-152, 1974
26. Garland, C., Barrett-Connor, E., Ross, A.H., Shekelle, R.B.: Dietary Vitamin D and Calcium and Risk of Colorectal Cancer: A 19-Year Prospective Study in Men.
The Lancet Feb, 9:307-9, 1985
27. Gold, P., Gold, M., Freedman, S.O.: Cellular Location of Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System.
Cancer research 28:1331-34, 1968
28. Goldenberg, D.M., Neville, A.M., Carter, A.C., Go, V.L.W.: Carcinoembryonic Antigen: Its Role as a Marker in the Management of Cancer. A National Institutes of Health Consensus Development Conference.
Annals of internal medicine 94 (3) :407-9, 1981
29. Gözükar, E.M.: Biyokimya. (715-718)
1. Basım, Ankara 1990
30. Greenwald, P.: Colon Cancer Overview.
Cancer 70:1206-1215, 1992
31. Guadagni, F., Roselli, M., Cosimelli, M., Mannella, E., Tedesco, M.: TAG-72 (CA 72-4 Assay) as a Complementary Serum Tumor Antigen in Monitoring Patients with Colorectal Cancer.
Cancer 72:2098-106, 1993
32. Gullino, P.M., Pettigrew, H.M., Grantham, F.H.: N-Nitro-methylurea as Mammary Gland Carcinogen in Rats.
J Natl Cancer Inst 54:401-414, 1975

33. Hamilton, S.R.: Molecular Genetics of Colorectal Carcinoma.
Cancer 70:1216-1221, 1992
34. Hauck, W., Stanners, C.P.: Control of Carcinoembryonic Antigen Gene Family Expression in a Differentiating Colon Carcinoma Cell Line, Caco-2.
Cancer research 51:3526-33, 1991
35. Hebel, R., Stromberg, M.W.: Anatomy of the Laboratory rat.
The Williams & Wilkins Company, Baltimore
36. Herzfeld, A., Legg, M.A., Greengard, O.: Human Colon Tumors-Enzymic and Histological Characteristics.
Cancer 42:1280-1283, 1978.
37. Herzfeld, A., Greengard, O.: Enzyme Activities in Human Fetal and Neoplastic Tissues.
Cancer 46:2047-2054, 1980.
38. Hughes, M.R., Brumbaugh, P.F., Haussler, M.R.: Regulation of Serum 1- α ,25-Dihydroxyvitamin D3 by Calcium and Phosphate in the Rat.
Science 19:578-80, 1975
39. Jacoby, R.F., Bolt, M.J., Dolan, M.E., Otto, G.: Supplemental Dietary Calcium Fails to Alter the Acute Effects of 1,2-Diethylhydrazine on *o*-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase and Cellular Proliferation in the Rat Colon.
Carcinogenesis (England), Jun 1993, 14(6) p1175-9 (Abst.)
40. Järvisalo, J., Hakama, M., Knekt, P., Stenman, U.: Serum Tumor Markers CEA, CA 50, TATI, and NSE in Lung Cancer Screening.
Cancer 71:1982-88, 1993
41. Jessup, J.M., Giavazzi, R., Campbell, D., Cleary, K.: Growth Potential of Human Colorectal Carcinomas in Nude Mice: Association with Preoperative Serum Concentration of Carcinoembryonic Antigen in Patients.
Cancer research 48:1689-92, 1988
42. Jothy, S., Yuan, S.Y., Shirota, K.: Transcription of Carcinoembryonic Antigen in Normal Colon and Colon Carcinoma. In-Situ Hybridization Study and Implication for a New in Vivo Functional Model.
Am J Pathol (United States), Jul 1993 143(1) p250-7 (Abst.)
43. Kim, J.G., Abeyounis, C.J.: Isolation and Characterization of Rat Carcinoembryonic Antigen.
Int Arch Allergy Appl Immunol (Switzerland), 1990, 92(1) p43-9 (Abst.)

44. King, R.C., Stansfield, W.D.: A Dictionary of Genetics.
Oxford University Press, 1990
45. Kiyohara, T., Okuno, M., Nakanishi, T., Shinomura, Y.: Effect of Endothelin 1 on Ion Transport in Isolated Rat Colon.
Gastroenterology 1993;104:1328-1336.
46. Lipkin, M., Newmark, H.: Effect of Added Dietary Calcium on Colonic Epithelial-cell Proliferation in Subjects at High Risk for Familial Colonic Cancer.
N Engl J Med 313 (22):1381-84, 1985
47. Lipkin, M., Newmark, H., Boone, C.W., Kelloff, G.J.: Calcium, Vitamin D, and Colon Cancer.
Cancer research 51,3069-3070, June 1991.
48. Loewenstein, M.S., Zamcheck, N.: Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Benign Gastrointestinal Disease States.
Cancer 42:1412-18, 1978
49. Mafune, K., Saini, K.S., Ravikumar, T.S., Chen, L.B.: Differences in Messenger RNA Expression of Carcinoembryonic Antigen in Surgical Specimens of Colorectal Carcinoma.
Tumour Biol(Switzerland) 13(5-6):330-7, 1992 (Abst.)
50. Martin, Jr., E.W., Kibbey, W.E., DiVecchia, L., Anderson, G.: Carcinoembryonic Antigen, Clinical and Historical Aspects.
Cancer 37:62-81, 1976
51. Minton, J.P., Hoehn, J.L., Gerber, D.M., Horsley, J.S.: Results of a 400-patient Carcinoembryonic Antigen Second-look Colorectal Cancer Study.
Cancer 55:1284-90, 1985
52. Moertel, C.G., O'Fallon, J.R., Go, V.L.W., O'Connell, M.J.: The Preoperative Carcinoembryonic Antigen Test in the Diagnosis, Staging, and Prognosis of Colorectal Cancer.
Cancer 58:603-10, 1986
53. Nakopoulou, L., Theodoropoulos, M.Z.G., Papacharalampous, N.: Carcinoembryonic Antigen Detection by Immunocytochemical Methods in Carcinomas of the Colon and Stomach.
Dis colon rectum 26:269-74, 1983
54. Narisawa, T., Sato, M., Tani, M., Kudo, T.: Inhibition of Development of Methylnitrosourea-induced Rat Colon Tumors by Indomethacin Treatment.
Cancer Research 41:1954-1957, 1984

55. Norton, J.A.: Carcinoembryonic Antigen.
Annals of surgery 213:95-97, 1991
56. Palegrin, A., Terskikh, A., Hayoz, D., Chalandan, Y.: Human Carcinoembryonic Antigen cDNA Expressed in Rat Carcinoma Cells Can Function as Target Antigen for Tumor Localization of Antibodies in Nude Rats and as Rejection Antigen in Syngeneic Rats.
Int J Cancer(United States) 52(1):110-9 Aug 19 1992 (Abst)
57. Petrelli, N.J., Hanna, S., Rodriguez-Bigas, M., Anderson, G.: The Use of the Major Anoxic Stress Response Protein P34, the K Isozyme of Lactate Dehydrogenase, and Carcinoembryonic Antigen in the Follow-up of Patients with Colorectal Adenocarcinoma.
Cancer 70:1834-37, 1992
58. Powles, T.: Kanserin Neden Olduğu Osteoliz Tedavisine Yeni Yaklaşım.
MEDIQ Ltd. 1990.
59. Reddy, B.S., Mangat, S., Sheinfil, A., Weisburger, J.H.: Effect of Type and Amount of Dietary Fat and 1,2-dimethyl-Hydrazine on Biliary Bile Acids, Fecal Bile Acids, and Neutral Sterols in Rats.
Cancer research 37:2132-37, 1977
60. Rizk, S., Sky-Peck, H.H.: Comparison Between Concentrations of Trace Elements in Normal and Neoplastic Human Breast Tissue.
Cancer research 44:5390-94, 1984
61. Robbins, P.F., Eggensperger, D., Qi, C.F., Schlom, J.: Definition of the Expression of the Human Carcinoembryonic Antigen and Non-Specific Cross-Reacting Antigen in Human Breast and Lung Carcinomas.
Int J Cancer (United States) 53(6):892-7, Apr 1 1993 (Abst.)
62. Rosenberg, M., Nedellec, P., Jothy, S., Fleiszer, D.: The Expression of Mouse Biliary Glycoprotein, a Carcinoembryonic Antigen-related Gene, is Down-regulated in Malignant Mouse Tissues.
Cancer research 53:4938-4945, Oct 15 1993
63. Rozhin, J., Wilson, P.S., Bull, A.W., Nigro, N.D.: Ornithine Decarboxylase Activity in the Rat and Human colon.
Cancer research 44:3226-30, 1984
64. Schneebaum, S., Arnold, M.W., Young, D., LaValle, G.J.: Role of Carcinoembryonic Antigen in Predicting Resectability of Recurrent Colorectal Cancer.
Dis colon rectum 36:810-15, 1993

65. Sharkey, R.M., Goldenberg, D.M., Murthy, S., Pinsky, H.: Clinical Evaluation of Tumor Targeting with a High-Affinity, Anticarcinoembryonic Antigen-specific, Murine Monoclonal Antibody, MN-14.
Cancer 71:2082-96, 1993
66. Shimano, T., Okuda, H., Monden, T., Inaji, H.: Usefulness of Carcinoembryonic Antigen Measurement in Feces of Patient with Colorectal Cancer.
Dis colon rectum 30:607-10, 1987
67. Sommer, E.W., Heizmann, C.W.: Expression of the Tumor-specific and Calcium-binding Protein Oncomodulin During Chemical Transformation of Rats Fibroblasts.
Cancer Research 49:899-905, February 15, 1989.
68. Sökücü, N., Dizdaroğlu, F., Erzurumlu, K., Keçer, M.: Kolon Lipomları.
Tıp fak mecm 44:708-15, 1981
69. Stopera, S.A., Murphy, L.C., Bird, R.P.: Evidence for a Ras Gene Mutation in Azoxymethane-induced Colonic Aberrant Crypts in Sprague-Dawley Rats: Earliest Recognizable Precursor Lesions of Experimental Colon Cancer.
Carcinogenesis 13(11):2081-2085, 1992
70. Şenocak, M: Temel Biyoistatistik
1. Baskı, 1990. Çağlayan Basımevi
71. Tabuchi, Y., Deguchi, H., Imanishi, K., Saitoh, Y.: Carcinoembryonic Antigen Levels of Peripheral and Draining Venous Blood in Patients with Colorectal Cancer.
Cancer 69:2411-17, 1992
72. Tabuchi, Y., Deguchi, H., Imanishi, K., Saitoh, Y.: Comparison of Carcinoembryonic Antigen Levels Between Portal and Peripheral Blood in Patients with Colorectal Cancer.
Cancer 59:1283-88, 1987
73. Terskikh, A., Mach, J.P., Pelegriñ, A.: Marked Increase in Secretion of a Fully Antigenetic Recombinant Carcinoembryonic Antigen Obtained by Deletion of its Hydrophobic Tail.
Mol Immunol(England) 30(10):921-7, Jul 1993 (Abst.)
74. Tibbets, L.M., Doremus, C.M., Tzanakakis, G.N., Veziridis, M.P.: Liver Metastases with 10 Human Colon Carcinoma Cell Lines in Nude Mice and Association with Carcinoembryonic Antigen Production.
Cancer 71:315-21, 1993

75. Umehara, Y., Kimura, T., Yoshida, M., Oba, N.: Comparison of Doubling Times of Serum Carcinoembryonic Antigen Produced by Various Metastatic Lesions in Recurrent Gastric and Colo-rectal Carcinomas.
Cancer 71:4055-59, 1993
76. Waldmann, V., Rabes, H.M.: Ras Gene Mutation-independent Tumours in the Intestine of the Rat by a Single Dose of N-Methyl-N-Nitrosourea.
Int J Exp Path 73:435-447, 1992
77. Wali, R.K., Baum, C.L., Strin, M.D., Brasitus, T.A.: 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ Stimulates Membrane Phosphoinositide Turnover, Activates Protein Kinase C, and Increases Cytosolic Calcium in Rat Colonic Epithelium.
J Clin Invest (United States) 85(4):1296-303, Apr 1990 (Abst)
78. Wali, R.K., Baum, C.L., Strin, M.D., Bolt, M.J.: Effect of Vitamin D Status on the Rapid Actions of 1,25-dihydroxycholecalciferol in Rat Colonic Membranes.
Am J Physiol (United States) 262(6 Pt 1):G945-53, Jun 1992 (Abst.)
79. Walling, M.W., Kimberg, D.V.: Effects of 1- α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Solanum Glaucophyllum on Intestinal Calcium and Phosphate Transport and on Plasma Ca, Mg, and P Levels in the Rat.
Endo 97:1567-76, 1975
80. Wanebo, H.J., Rao, B., Pinsky, C.M., Hoffman, R.G.: Pre-operative Carcinoembryonic Antigen Level as a Prognostic Indicator in Colorectal Cancer.
N Engl J Med 299:448-51, 1978
81. Ward, J.M., Sporn, M.B., Wenk, M.L., Smith, J.M.: Dose Response to Intrarectal Administration of N-Methyl-N-nitrosourea and Histopathologic Evaluation of the Effect of Two Retinoids on Colon Lesions Induced in Rats.
J Natl Cancer Inst 60:1489-1493, 1978.
82. Wiener, H., de Jong, M.D., van Os, C.H.: Active Ca²⁺ Transport Systems in Basolateral Membranes from Rabbit Distal Colon.
J Intern Med Suppl (England) 732:119-24, 1990 (Abst.)
83. Whitfield, J.F.: Calcium Signals and Cancer.
Crit Rev Oncog (United States) 3(1-2):55-90, 1992 (Abst.)
84. Wolmark, N., Fisher, B., Wieand, H.S., Henry, R.S.: The Prognostic Significance of Preoperative Carcinoembryonic Antigen Levels in Colorectal Cancer.
Annals of surgery 199:375-82, 1984
85. Woolfson, K.: Tumor Markers in Cancer of the Colon and Rectum.
Dis colon rectum 34:506-11, 1991

86.Yalın, R.: Karsinoembriyonik Antijen.
Kolon rektum hastı derg, 2:105-108, 1992

87.Yan,Z.,Robinson-Saddler,A.,Winaver,S.,Friedman,E.:Colon Carcinoma Cells
Blocked in Polarization Exhibit Increased Expression of Carcinoembryonic
Antigen.
Cell Growth Differ (United States) 4(9):785-92 Sep 1993 (Abst.)

88.Yenson, M.: İnsan Biyokimyası. (574-576)
4.Baskı, İstanbul 1981

