

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**PANKREAS KANSERLERİNDE PROLİDAZ, ADENOZİN DEAMİNAZ,
GLUTATYON S-TRANSFERAZ VE GLUTATYON REDÜKTAZ
ENZİMLERİNİN ORTALAMA DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Maşallah ERMAYA
DANIŞMAN: Prof. Dr. Halit DEMİR

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**PANKREAS KANSERLERİNDE PROLİDAZ, ADENOZİN DEAMİNAZ,
GLUTATYON S-TRANSFERAZ VE GLUTATYON REDÜKTAZ
ENZİMLERİNİN ORTALAMA DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Maşallah ERMAYA

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof.Dr.Halit DEMİR danışmanlığında, Maşallah ERMAYA tarafından sunulan "Pankreas kanserlerinde prolidaz, adenozin deaminaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon s-transferaz enzimlerinin ortalama değerleri incelenmesi." isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 01/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/ oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans/ Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :Prof.Dr.Halit DEMİR

İmza: 


Üye :Prof.Dr..İ.Hakkı YÖRÜK

İmza: 

Üye :Dr.Öğr.Üyesi Hatice KIZILTAŞ

İmza: 

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 05...../07..../2019 tarih ve
...2019/37...I..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Doç. Dr. Serhan KARACA
Enstitü Müdür Yrd.

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İmza

Maşallah ERMAYA

ÖZET

PANKREAS KANSERLERİNDE PROLİDAZ, ADENOZİN DEAMİNAZ, GLUTATYON S-TRANSFERAZ VE GLUTATYON REDÜKTAZ ENZİMLERİNİN ORTALAMA DEĞERLERİNİN İNCELENMESİ

ERMAYA, Maşallah

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Halit DEMİR

Temmuz 2019, 90 Sayfa

Bu tez çalışmasının amacı, pankreas kanseri teşhisi konulmuş hastalardan alınan kan örneklerinden prolidaz, adenzin deaminaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon s-transferaz enzimlerin ortalama değerleri bulunup bu hastalarda yapılan tedaviyi, klinik takipleri değerlendirerek pankreas kanseri olan hastaları ile ilgili genel görüş bildirmektir. Bu çalışmada pankreas kanserlerinde prolidaz, adenzin deaminaz, glutatyon s-transferaz ve glutatyon redüktaz enzimlerin ortalama değerleri incelenmesi isimli çalışmada; yaşları 44-75 arasında değişen toplamda 20 kanser hastası ile 20 kanser dışında farklı şikayetlerle dahiliye, ortopedi ve cildiye polikliniğe gelip muayene olan hastalardan daha önce alınmış olan kanları çalışıldı. Söz konusu enzimlerin, kanserli hastalar ile kanser dışında farklı hastalığı bulunan diğer hastaları ile kıyaslandı. Bu araştırmada, pankreas kanseri olan hastaların serumlarından, prolidaz, adenzin deaminaz, glutatyon s-transferaz ve glutatyon redüktaz enzimlerin ortalama değerleri tespit edildi. Yapılan literatür çalışmalarında pankreas kanseri hastalarında GR ve GST enzimlerin ortalama değerinde düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$), buna karşın prolidaz, adenzin deaminaz enzim aktiviteleri ise pankreas kanseri hastalarında yükselmiştir ($p<0.05$). Sonuç olarak prolidaz, adenzin deaminaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon s-transferaz enzim aktiviteleri, pankreas kanserinin etiyopatogenezinde önemli rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Adenzin deaminaz, Glutatyon redüktaz, Glutatyon s-transferaz, Kanser, Pankreas, Pankreas kanseri, Prolidaz.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF AVERAGE VALUES OF PROLIDAS, ADENOZIN DEAMINASE, GLUTATHIONE S-TRANSFERASE AND GLUTATHIONE REDUCTASE ENZYMES IN PANCREAS CANCERS

ERMAYA, Maşallah
M.Sc. Thesis, Department of Chemistry
Supervisor: Prof. Dr. Halit DEMİR
Jully 2019, 90 Pages

The aim of this thesis study is to provide a general opinion about pancreatic cancer by evaluating the clinical follow-up by evaluating the mean values of prolidase, adenosine deaminase, glutathione reductase and glutathione s-transferase enzymes from blood samples taken from patients diagnosed with pancreatic cancer. The aim of this study was to investigate the mean values of prolidase, adenosine deaminase, glutathione s-transferase and glutathione reductase enzymes in pancreatic cancer; Blood samples were obtained from 20 patients with different age groups ranging from 44 to 75 years, and 20 patients with different complaints from internal medicine, orthopedics and skin clinic. These enzymes were compared with cancer patients and patients with different diseases other than cancer. In this study, mean values of prolidase, adenosine deaminase, glutathione s-transferase and glutathione reductase enzymes were determined from the serum of patients with pancreatic cancer. In literature studies, mean value of GR and GST enzymes decreased in patients with pancreatic cancer ($p < 0.05$), whereas prolidase and adenosine deaminase enzyme activities increased in patients with pancreatic cancer ($p < 0.05$). In conclusion, prolidase, adenosine deaminase, glutathione reductase and glutathione s-transferase enzyme activities may play an important role in the etiopathogenesis of pancreatic cancer.

Keywords: Adenosine deaminase, Cancer, Glutathione reductase, Glutathione s-transferase, Pancreas, Prolidase, Pancreatic cancer.



ÖN SÖZ

Bu çalışmada, pankreas kanseri olan hastaların serumlarından, prolidaz, adenozin deaminaz, glutatyon s-transferaz ve glutatyon redüktaz enzim aktivitelerinin ortalama değerleri araştırmayı amaçladık.

Tanıdığım ilk günden, tezimin planlama ve yazım aşamasına kadar iyi niyeti ile bireysel ve bilimsel desteğini daima hissettiğim, bilimsel ufkumun genişlemesine büyük katkıları bulunan, engin bilgi ve tecrübesinin yanı sıra insanı yönü ve akademisyen ahlakı ile her zaman örnek aldığım, adını daima minnet, saygı ve sevgi ile anacağım sayın danışman hocam Prof. Dr. Halit DEMİR'e,

Ayrıca laboratuvar çalışmamın istatistiklerini yapıp tezime destek veren değerli Dr. Öğr. Gör. Canan DEMİR hocama,

Bir de tabiki laboratuvar çalışmamda baştan sona kadar hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen sağlık memuru CebraİL BURAN arkadaşşıma,

Ayrıca özveri ve hoşgörülerİ ile bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her döneminde destek olan, varlıklarından her zaman güç aldığım, üzerimde sonsuz emekleri olan kıymetli aileme, sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

2019

Maşallah ERMAYA



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
ÇİZELGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
EKLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	7
2.1. Pankreas	7
2.1.1. Pankreasın anatomisi ve embriyolojisi.....	7
2.1.2. Pankreas hastalıkları.....	9
2.1.3. Pankreas kitlelerinin sınıflandırılması.....	9
2.1.3.1. Egzokrin kanserler	10
2.1.3.2. Nöroendokrin tümörler	10
2.1.3.3. Pankreas kistik tümörleri	10
2.1.3.3.1. Seröz kistik tümörler	11
2.1.3.3.2. Solid (katı) psödopapiller neoplaziler	11
2.1.3.3.3. Diğer pankreas tümörleri	11
2.1.3.3.4. Intraduktal papiller musinöz neoplazi.....	12
2.1.4. Pankreas kanserinin tarihçesi	12
2.1.5. Pankreas kanseri	14
2.1.5.1. Histopatoloji ve immunohistokimyasal bulgular.....	17
2.1.5.2. Pankreas kanseri etiyolojisi	18
2.1.5.3. Risk faktörleri.....	29
2.1.5.3.1. Herediter risk faktörleri	29
2.1.5.3.2. Non-herediter kronik pankreatit.....	29
2.1.5.4. Patoloji.....	30
2.1.5.5. Pankreas kanseri ve genetik.....	31

	Sayfa
2.1.5.6. Klinik belirtiler	32
2.1.5.7. Tanı.....	33
2.1.5.7.1. Laboratuvar incelemeleri	34
2.1.5.7.2. Görüntüleme yöntemleri	35
2.1.5.7.3. Aspirasyon sitolojisi	39
2.1.5.8. Tedavi Yöntemleri.....	40
2.1.5.8.1. Cerrahi tedavi.....	41
2.1.5.8.2. Palyatif tedaviler	43
2.1.5.8.3. Kemoterapi.....	44
2.1.5.8.4. Radyoterapi	44
2.1.5.9. Prognoz.....	45
2.1.6. Prolidaz (EC 3.4.13.9).....	48
2.1.7. Adenozin deaminaz (EC 1.6.4.2)	49
2.1.8. Glutasyon redüktaz (EC 1.6.4.2)	50
2.1.9. Glutasyon s-transferaz (E.C.2.5.1.18)	52
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	55
3.1. Materyal	55
3.1.1. Cihaz ve malzemeler	55
3.1.2. Reaktifler ve kimyasal maddeler.....	55
3.2. Yöntem.....	56
3.3. Analiz Metodları	57
3.3.1. Prolidaz aktivitesi tayini.....	57
3.3.2. Adenozin deaminaz aktivitesi tayini	58
3.3.3. Glutasyon redüktaz (GR) aktivitesi tayini	58
3.3.4. Glutasyon-s-transferaz aktivitesi tayini	59
3.4. İstatistiksel Analiz.....	60
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	63
KAYNAKLAR.....	70
EKLER	92
ÖZ GEÇMİŞ.....	96

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları.....	61



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Kanser gelişimi çizimi.....	2
Şekil 2.1. Pankreas	7
Şekil 2.2. Pankreas anatomisi	8
Şekil 2.3. Pankreas tümörü.....	9
Şekil 2.4. Pankreasın başında ve kuyruğunda bulunan tümör.....	12
Şekil 2.5. Pankreasın farklı bir görüntüsü	14
Şekil 2.6. Pankreas ameliyatından bir görüntü.....	18
Şekil 2.7. Laparoskopik pankreas biyopsisi	20
Şekil 2.8. Meyve.....	26
Şekil 2.9. Patoloji laboratuvarı	31
Şekil 2.10. Pankreasın farklı bir görüntüsü	34
Şekil 2.11. Patoloji laboratuvarından farklı bir resim	35
Şekil 2.12. Tomografi.....	36
Şekil 2.13. Radyoterapi	39
Şekil 2.14. Pankreasın farklı bir görüntüsü.....	42
Şekil 2.15. Kemoterapi ilacı hazırlığı.....	44
Şekil 2.16. Prolidaz eksikliği.....	49
Şekil 2.17. Adenozin deaminazın gösterimi.....	50
Şekil 2.18. Adenozin deaminazın farklı bir gösterimi.....	50
Şekil 2.19. Glutasyon redüktaz	51
Şekil 2.20. Glutasyon redüktazın farklı bir görüntüsü.....	52
Şekil 2.21. Glutasyon s-transferaz	54

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. GR ve GST enzim değerlerinin kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırılması	61
Şekil 4.2. Prolidaz ve ADA enzim değerlerinin kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırılması	62



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
GİS	Gastrointestinal sistem
BT	Bilgisayar tomografisi
MR	Magnetik rezonans
ERCP	Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
GST	Glutasyon s-transferaz
ADA	Adenozin deaminaz
GR	Glutasyon redüktaz
IPMN	Intraduktal papiller musinöz neoplazi
DM	Diyabetes mellitus
CCK	Kolesistokinin
Tbc	Tüberküloz
MT	Mentha Toz
M	Mentha
MD	Mentha Dietil Eter Ekstresi
MS	Mentha Sulu Ekstresi
CDNB	1-Chloro-2,4-dinitrobenzene



EKLER DİZİNİ

Ek	Sayfa
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	92
Ek 2. Tez Orijinallik Raporu	94





1. GİRİŞ

Kanserler, hem dünyada hem de Türkiye’de kardiyovasküler hastalıklardan sonra gelen ikinci sıradaki ölüm sebebidir (Tuncer ve ark., 2009). Kanseri meydana getiren genlerden bir diğeri de tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genler, ürünleri hücre döngüsü kontrol noktalarını düzenleyen ve apoptozis sürecini başlatan genlerdir. Tümör baskılayıcı genler, genelde normal koşullarda hücrelerde kanserin oluşmasını engellemekte, hücrenin büyümesini ve çoğalmasını yavaşlatan proteinleri de kodlamaktadır. Ancak gende beliren mutasyon sonucunda veya eksikliği söz konusu olursa hücrenin kontrolü kaybolmakta ve hücre kanseri oluşturmaktadır. Kalıtsal kanser hastalıklarının çoğu, tümör baskılayıcı genlerin mutasyonundan dolayı meydana gelir. Kanser bütün insanlar için tehdit oluşturan ve ehemmiyeti günbegün artan çok ciddi bir hastalıktır. Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıdır, kanserin bazı çeşitleri ölüme sebep olduğu için, tedavi etmek için üzerinde çokça araştırma yapılan farklı farklı metodlar denenmiş bir hastalıktır. Başlangıç yaşlarına, büyüme oranlarına, yayılımlarına, evrelerine ve tedaviye yönelik verdikleri tepkilere göre farklıdır. Bilhassa yurdumuzda çokça görülen kanserler erkeklerde: prostat, akciğer, rektum, kalın bağırsak, mide ve pankreas; kadınlarda ise: meme, akciğer, kalın bağırsak, rektum, serviks, over, mide ve pankreas kanserleri olarak söylenebilir (Kayaalp, 1998). Kanser hücrelerinin biyolojik özelliklerinden özellikle hücre kültürlerinde kontakt, inhibisyondan kaçabilme, bölünebilmek için sinyallere gereksinim göstermeme, çoğalmayı baskılayıcı sinyallere duyarsızlık olma, apoptozisten kaçabilme, anjiyogenezi uyandırabilme ve metastaz yapabilme mevcuttur (Weaver ve Hedrick, 1997). Günümüzde kanseri tedavi etmek için bilhassa cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi metodları bölgesel tedavi metodudur. Kemoterapi veya immünoterapi metodu ise tamamlayıcı ve sistemiktir.



Şekil 1.1. Kanser gelişimi çizimi.

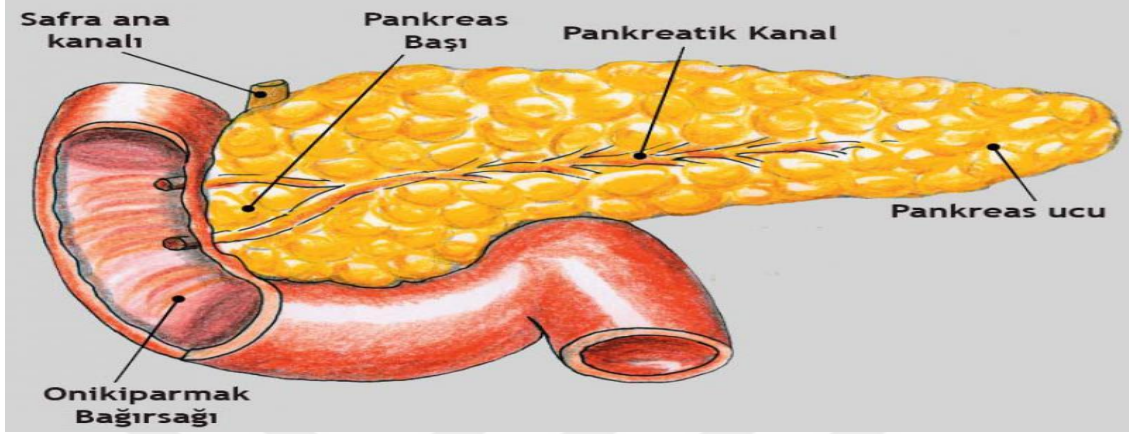
Uyku bozukluğu, kanserli hastalarda aşırı bir şekilde görülmesinin yanı sıra maalesef gerek hasta gerekse de hastayı izleyen doktor tarafından dikkate alınmayan mühim bir meseledir. Özellikle bir uyku sıkıntısı olan insomnia; uyku için müsait ortam ve koşullar sağlanmasına rağmen, uykunun başlangıcında, uykunun sürmesinde, müddetinde ya da kalitesinde güçlük olarak isimlendirilir (Costa ve ark., 1996). Literatürde genel nüfustaki normal görülme yaygınlığı %5-35 iken, kanser hastalarında %30 ile %50 arasında farklılaştığı tespit edilmiştir (Sateia ve ark., 2000). Kanserli hastalarda, hastalığın her devresinde bilhassa ileri evrelerinde genel nüfusa göre daha yaygın görüldüğü gözlenmiştir. Literatürde yapılan araştırmalarda kanserli hastalardaki insomnia prevalansı çok yaygındır. Bu değişikliğin sebebi, uykusuzluğun isimlenmesindeki ve tanı yöntemleri arasındaki değişiklikler olduğu açıklanmaktadır (Savard ve ark., 2001). Kanser, insomnia için potansiyel bir risk etmeni olarak bilinmektedir. Kanserli hastalarda görülen insomnia, uykuya dalmada güçlük (30 dakikadan daha çok bir müddette), gece boyu birçok kez uyanma, uykuya tekrar dönmede güçlük (30 dakikadan daha çok bir süre uyanık kalma), sabah çok erken vakitte uyanma ve korkulu rüyalar yaygın olarak görülen sıkıntılardır. Primer uyku bozuklukları, süreli ekstremite hareketleri, gergin bacak sendromu, hamilelik ve ilaç kullanımı insomniaya sebep olabileceği gibi, kanserli hastalarda görülen öbür bazı tıbbi sorunlar, akut veya kronik ağrı, anksiyete, bulantı-kusma, depresyon, deliryum, halsizlik, infeksiyonlar ve ateş yükseklikleri de uyku bozukluklarına sebep olabilmektedir. Uyku bozukluğunun pankreas kanserlerindeki prevalansı %30 ile %50 arasında olduğu bildirilmiştir. Kanserli hastalarda her devrede görülen uyku bozukluğu

bilhassa ileri evredeki hastalarda daha yaygın görülmektedir. Çağımızda erken tanı ve tedavi metodlarının gelişmesi ile kanserli hastaların sağ kalımı gün geçtikçe yükselmektedir. Kanser hastalarının hastalık karmaşıklıkları, tedavinin yan etkileriyle karşılaşma, sosyal ortamlarda bulunma ve ayrıca ailevi vazifelerini devam ettirme süreleri uzamaktadır. Bu sebepten dolayı, çağımızda hastaların hayat kalitelerinin yükselmesi hastalığın tedavisi kadar önemlidir. Kanser hastalarının hayat kalitesini etkileyen ortak semptomlar; ağrı, depresyon, uyku bozuklukları ve yorgunluktur (Theobald, 2004). Söz konusu semptomların herbiri, birbirlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır (Anderson ve ark., 2003). Bu da hayat kalitesinin daha da kötüleşmesine sebep olur (Portenoy ve Itri, 1999). İnsomnia ayrıca hayat kalitesini düşürmesinin yanı sıra genel sağlığın bozulmasına da sebebiyet vermektedir (Vgontzas ve ark., 2002). Kanser hastalarının ileri evrelerinde görülen uyku bozukluklarının ve diğer semptomların yüksek olduğu görülmüştür ve bunun da hayat kalitesini de olumsuz etkilediği belirlenmiştir (Komurcu ve ark., 2000). Walsh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, kanserli hastalarda hayat niteliğinin ehemmiyeti tekrar vurgulanmış ve kullandığı ilaç miktarından daha az ilaç kullanılırsa şayet, yan etkinin hastalarda daha az meydana geldiğini ve farmakoekonomik faydalarından söz edilmiştir (Walsh ve Rybicki, 2006). Walsh ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında kanser hastalarının gördükleri semptomların ve şiddetlerini 48 sorudan oluşmuş bir anketle değerlendirmişler (Homsı ve ark., 2006). Sistematik olarak en yaygın septom ağrı, sistematik sorgulamada ise en yaygın saptanan semptom halsizlik diye açıklanmıştır. Kanserleri tedavi etmede temel hedef: Erken evrelerde hastalığın tekrarlanmasının önlenmesi, hastalık ileri evrede ise: İlerlemesinin durdurulması ve en mühimi ise septomların rahatlatılması, hayat kalitesinin yüksek tutabilmesidir (Davis, 2005). Ancak ne yazıkki aynı süreçte hem hastalığa hem de semptom kontrolüne dair tatbik edilen tedavilerde de hastalara has arzu edilmeyen yan etkilere sebep olabilirler. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavileri süresince meydana gelen en mühim problem; maalesef yan etkilerdir ve hastanın tedavisinin devam etme kararında önemli rol oynar. Örneğin cerrahi tedavi sonrasında: ağrı, fonksiyon kaybı veya vücut imajında meydana gelen değişiklikler sonucunda meydana gelen uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete benzeri psikososyal sıkıntılar; yine radyasyon tedavisi sonrası: tedavi alanındaki cilt semptomları, halsizlik ve kemoterapi, immünoterapi benzeri sitotoksik tedaviler sonrası

görülen saç dökülmesi, bulantı, kusma ve yorgunluk çokça rastlanan belirtilerdir. Uyku bozuklukları, kanser hastalarında mortaliteyi yükselttiği bilinmektedir (Lee ve ark., 2004). Uykusuzluk, antitümör cevapta görev alan norepinefrin seviyesinin artması, doğal öldürücü (NK-naturel killer) hücrelerin seviyesinin düşmesiyle alakalı olduğu görülmüştür (Irwin ve ark., 2003). Bunca zararlarına, dezavantajlarına rağmen kanserli hastalarda uykusuzluk, gerek hasta gerekse de hastayı izleyen doktor tarafından dikkate alınmamaktadır. Ayrıca hastanın kendisinin söylerse bile önemsiz bulunur, ya da hekim tarafından sorgulanması veya sorgulansa dahi tanımlanabilmesi, tedavisi ve takibi yapmak için kayda değer alınmayan bir septomdur. Kanser hastaları için daha çok septom yükü, değerlendirme ve izlem gereksinimi olması hasebiyle, bilhassa kolay uygulanabilen, kısa, yeterli ve etkili uykusuzluk tarama metotlarına gerek duyulur. Genel olarak literatürdeki çalışmalara bakıldığı zaman, Savard ve arkadaşlarının araştırmasında kanser hastalarındaki uykusuzluk sıklığını araştıran 15 çalışma arasında karşılaştırılma yapılmış, sadece bir tanesinde kanser hastalarında geçerlilik ve güvenilirliği kabul edilmiş bir ölçeğin (PSQI) kullanıldığı tespit edilmiştir, fonksiyonlarını da kötü bir şekilde etkilediği gösterilmiştir (Savard ve Morin, 2001). Pankreas kanseri hastalığı olan ve kemoradyoterapiden sonra kemoterapi alacak olan hastalara semptom değerlendirme ölçeği kullanılmıştır (Savard ve ark., 2001; Reyes-Gibby ve ark., 2007). Yine literatürde insomnianın, kanserin teşhisinden tutun tedavi ve izlem dönemlerine kadar her devrede görüldüğü, diğer araştırmalarda da açıklanmıştır (Chou ve ark., 2007;). Kanser hastalarında uyku problemlerinin diğer septomlarla bağlantısının olup olmadığı özellikle de halsizlik ve depresyon konusunda incelendiği bir metaanalizde; insomnianın depresyon ve halsizlikle ilgisinin olduğu ve orta derecede olduğu açıklanmıştır (Donovan ve Jacobsen, 2007). Mao ve arkadaşlarının çalışmasında insomnianın, ağrı ve psikolojik sıkıntılarla olan ilişkisi, kanser hastaları ile kanser tanısı olmayan kontrol takımı arasında kıyaslama yapılmıştır (Mao JJ ve ark., 2007). Sonuç beklenildiği gibi kanser hastalarındaki sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Bu yüzden, insomnianın onkoloji hastalarında daha dikkatle değerlendirilmesi gereklidir. Literatürde yeni yayınlanan Palesh ve arkadaşlarının araştırmasında, kanser hastalarındaki uyku bozukluklarının psikolojik etmenlerle olan ilişkisi incelendiğinde: kemoterapi sikluslarında insomnianın belirti olarak %36.6 oranında rapor edildiği ve tanısal ölçek kullanıldığında da % 43 olduğunu tespit etmişlerdir (Palesh ve ark., 2010).

2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

2.1. Pankreas

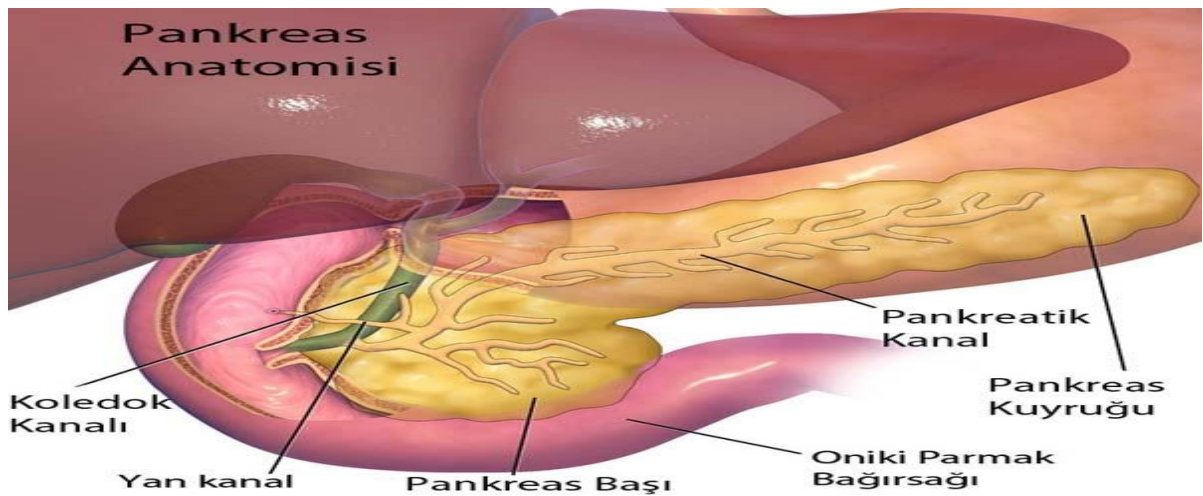


Şekil 2.1. Pankreas.

2.1.1. Pankreasın anatomisi ve embriyolojisi

Pankreas, dördüncü embriyonik haftada, duodenum endodermal epitelinden kaynaklanan, dorsal ve ventral çıkıntı olarak isimlendirilen, iki çeşit çıkıntıdan oluşmaktadır. Pankreas, sindirim sistemi organlarından biridir. Ortalama 15-20 cm'lik bir uzunluğa sahiptir. 3 cm genişliğinde, 1-1.5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı ise 75 ile 100 gr arasında değişmektedir. Salgı bezi olarak da adlandırılan pankreas; midenin arkasında, omurganın bel bölümünde, karın arka duvarında 1.ve 2. lomber vertebra hizasında bulunan kirli sarı renkte bir organdır. Baş, gövde, boyun ve kuyruk olmak suretiyle dört kısımdan meydana gelir. Wirsung kanalı, pankreasın ana kanalı olup, organın kuyruk kısmı tarafından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçtikten sonra papilla Vateriye varır. Yaklaşık olarak 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Pankreas; endokrin ve ekzokrin olmak suretiyle iki farklı hücre grubundan meydana gelmektedir. Endokrin hücre grubunun vazifesi, insülin ve glikojen hormonlarını salgılamak ve kandaki şeker ölçüsünü dengelemektir. Ekzokrin hücre grubunun vazifesi ise sindirime yardımcı olan pankreas öz suyunu salgılamak ve ek olarak oniki parmak bağırsağına transfer etmektir. Pankreasta langerhans adacıkları bulunmaktadır. Buradan salgılanan glukagon ve insülin hormonları doğrudan kana verilir. Bu adacıkta alfa, beta ve delta hücreleri bulunur. Bu adacıklarda bulunan beta hücreleri insülin, alfa hücreleri

glukagon, delta hücreleri somatostatin salgılar (Sevinç, 2006). Pankreas, karaciğer ve biliyer ağacın büyük bir kısmının aksine abdomen açıldığı zaman, belirgin olmayan derin yerleşimli bir organdır. Bu yüzden pankreatik cerrahide pankreasın anatomik ilişkileri çok mühim olduğu açıklanmıştır. Bu bölgedeki yapılar, tümörler tarafından yaygın olarak invazyona uğramaktadır. Organın büyük bir kısmını (%98) seröz asinusların yaptığı ekzokrin bölüm oluşturmuştur. Langerhans adacıklarında meydana gelen endokrin kısım ise, organın sadece %2'sini oluşturmaktadır. Pankreasın işlevinde hormonal uyarımlar daha aktiftir (Karaöz, 2002). Üç temel besin ögesi olan protein, karbonhidrat ve yağların sindirimi için ihtiyaç duyulan enzimler pankreas tarafından salgılanmaktadır. Pankreatik sıvı içerisinde sindirime yardımcı enzimler; yağları sindiren lipaz, karbonhidratları sindiren amilaz, proteinleri sindiren karboksipeptidaz, tripsin ve kimotripsin, nükleik asitleri sindiren nükleaz bulunmaktadır. Pankreatik sindirim enzimlerinin tamamı inaktif formda duodenuma ulaşmaktadır. Bunun da, pankreasın kendine hasar vermesini önleyen en mühim korunma mekanizması olduğu açıklanmıştır. Pankreasın kendine hasar vermesini engelleyen bir diğer mekanizma ise, tripsin inhibitörü (serine protease inhibitor, kazal tip 1; SPINK-1) adı verilen maddelerin pankreas tarafından sentezlenip depolanması olduğu belirtilmiştir. Pankreas salgısı içerisinde küçük miktarlarda Ca, Mg, HPO₄ ve SO₄ iyonları da mevcuttur. Pankreasta gerek enzimlerin gerekse sekresyonların salgılanmasını düzenleyen üç temel mediatör vardır: Asetilkolin, kolesistokinin (CCK) ve sekretin. Temel görevi; ekzokrin, safra ile beraber duodenuma giren pankreatik sıvının üretilmesidir. Pankreasın yeterli derecede insülin salgılayamaması diyabetes mellitusa sebep olmaktadır.



Şekil 2.2. Pankreas anatomisi.

2.1.2. Pankreas hastalıkları

Pankreas hastalıkları dört temel grupta incelenebilir:

1. Konjenital anomaliler
2. Pankreatitler
3. Neoplastik olmayan kistler
4. Tümörler

2.1.3. Pankreas kitlelerinin sınıflandırılması

Pankreas kitleleri, egzokrin, endokrin ve pankreasın kistik lezyonları alt başlıkları altında incelenmektedir. Pankreas neoplazileri orijin aldığı hücresel komponentlere dayalı olarak sınıflandırılabilir. Pankreas kanseri vakalarının büyük çoğunluğu (yaklaşık %99) pankreasın egzokrin komponenti olarak bilinen sindirim enzimlerinin üretildiği kısımda ortaya çıkmaktadır. Kanserlerin küçük bir grubu ise, pankreasın hormon üreten (endokrin) dokusu köken almaktadır ve farklı klinik karakteristiklere sahiptirler. Her iki grup da sıklıkla 40 yaş üstündeki erkeklerde görülmektedir ancak bazı daha ender alt tipler kadın ve çocuklarda yaygın olarak ortaya çıkabilmektedir (Öberg ve ark., 2012; Harris, 2013).



Şekil 2.3. Pankreas tümörü.

2.1.3.1. Egzokrin kanserler

Egzokrin grup, tüm pankreas kanseri vakalarının %85 ini temsil ederek yaygın görülen tip olan pankreatik adenokarsinom tarafından domine edilmiştir (Ryan ve ark., 2014). Bunların yaklaşık tamamı pankreatik duktal adenokarsinomda olduğu gibi pankreas duktuslarında gelişmeye başlamaktadır (Neoptolemos, 2009). Adenokarsinomların yaklaşık %60-70'i pankreas başında ortaya çıkar (Ryan ve ark., 2014). Pankreasın yaygın olarak ikinci kanser tipi egzokrin pankreas kanserlerinin %5'ini temsil eden asiner hücreli karsinom olduğu ve enzim üreten hücre gruplarından ortaya çıktıklarını açıklanmıştır (Tobias, 2014). Fonksiyonel endokrin kanserlere benzer olarak asiner hücreli karsinomlar belli başlı moleküllerin (sindirim enzimleri) fazla üretimi sonucunda deri döküntüleri ve eklem ağrıları gibi farklı septomlara sebep olabilmektedir (Martin ve ark., 2009).

2.1.3.2. Nöroendokrin tümörler

Pankreas tümörlerinin az bir kısmını pankreatik nöroendokrin tümörler (PanNET) meydana getirmektedir (Klimstra ve ark., 2010). Nöroendokrin tümörler (NET), sinir sistemi ve endokrin sisteminin entegrasyonundan sorumlu olan, nöroendokrin hücrelerden köken alan benign ya da maling yapıda olan geniş bir gruptur. NET'ler pankreası da kapsayan vücuttaki birçok organda ortaya çıkabilmekle beraber ender olarak çeşitli malign tipler de bulundurmaktadırlar. Yaygın olarak karşılaşılan PanNET'ler, ürettikleri hormonlarca adlandırılan insulinomalar ve gastrinomalardır (Halfdanarson ve ark., 2008). Diğer nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi PanNET'lerin terminoloji ve gruplandırma geçmişleri karışık olduğu tespit edilmiştir (Klimstra ve ark., 2010). PanNET'ler daha önce düşünüldüğü gibi gerçekte adacık hücrelerinden köken almasalar bile bazen "adacık hücreli kanserler" olarak da adlandırılmaktadır (Burns ve ark., 2012).

2.1.3.3. Pankreas kistik tümörleri

Pankreasın kistik tümörleri, pankreatik neoplazilerin %10'undan daha az bir kısmını temsil ettiğinden dolayı göreceli olarak nadir olduğu açıklanmıştır (Brugge ve ark., 2004).

2.1.3.3.1. Seröz kistik tümörler

Tarihsel olarak, hastaların bir çoğu belirsiz bir karın ağrısı ya da rahatsızlık hissi şikayeti ile başvurmakla birlikte bu hastaların önemli bir kısmı tümör boyutları 10-25 cm gibi büyüklüklere ulaştığı zaman ele geçen kitle ile başvurmuş oldukları açıklanmıştır (Shires ve Wilfong, 2016). Günümüzde genellikle ilişkisiz durumlar için yapılan değerlendirmeler süresinde tespit edilen, insidental, asemptomatik tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır (Hwang ve ark., 2012).

2.1.3.3.2. Solid (katı) psödopapiller neoplaziler

SPT'ler ilk olarak 1934 yılında tanımlanmış olan ender neoplaziler olduğu belirtilmiştir. Bu tümörler pankreasın kistik tümörlerinin %10'undan düşüğünü temsil etmektedirler (Brugge ve ark., 2004). Kadınlar erkeklerden daha çok etkilenirler (K/E = 9.5/1) (Choi,2006). Genel olarak 30'lu yaşlarda genç kadınları etkileyen bir hastalıktır ve 50 yaşın üstü erişkinlerde çok az sayıda vaka (%5) olduğu rapor edilmiştir (Papavramidis, 2005). Literatürde çeşitli pediatrik seriler de vardır ve bu hastalar (yaş aralığı 1-18) bilinen tüm vakaların en az %20'sine tekabül etmektedir (Choi ve ark., 2006). Hastaların % 67-81'inde mevcut olan en sık klinik başvuru tipi karın ağrısı olduğu açıklanmıştır (Reddy ve ark., 2009). İkinci yaygın bulgu ise hastaların %35'inde ana şikayet olan büyük abdominal bir kitle olduğu tespit edilmiştir (Shires, 2016). Vakaların %15'i rutin fiziki muayeneler veya travma sonrasında değerlendirmeler esnasında insidental olarak tespit edilmektedir (Papavramidis, 2005). Pankreasın diğer kistik lezyonlarında olduğu gibi BT ya da MR ile görüntüleme ile beraber EUS-FNA klinik müdahaleleri yönlendirmek için yeterli bilgi sağlamakta olduğu açıklanmıştır (Palmucci, 2012; Stoita, 2010). Psödopapiller tümörlerin büyük bir kısmı (%60) pankreasın başında ve kuyruk kısmında bulunmaktadır. Hastaların başvuru zamanında tümörler oldukça büyük olabilmektedirler, hastaların %34'ünde çapı 10 cm'yi geçen kitleler bulunmakta olduğu tespit edilmiştir (Shires, 2016).

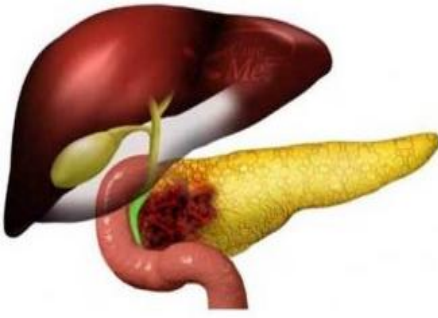
2.1.3.3.3. Diğer pankreas tümörleri

Pankreasın endokrin dışındaki tümörlerin arasında asiner hücreli karsinomlar, lenfomalar ve sarkomlar mevcut olduğu açıklanmıştır. Asiner hücreli karsinomlar son

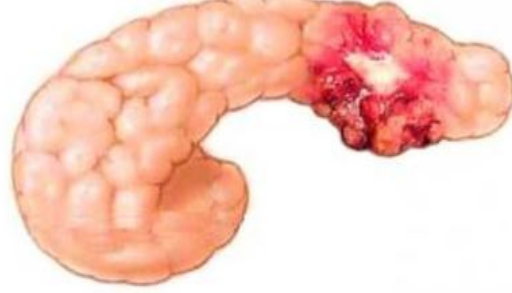
derece enderdir ve pankreas tümörlerinin yaklaşık %1-2'sini temsil ettiği açıklanmıştır (Shires, 2016).

2.1.3.3.4. Intraduktal papiller musinöz neoplazi

Kesitsel görüntüleme tekniklerinin yaygınlaşmasıyla IPMN'ler diğer amaçlarla çekilen BT taramalarında insidental olarak bulunan küçük pankreatik kistler şeklinde karşımıza çıkarak yaygın bir şekilde tespit edilmektedirler (Laffan ve ark, 2008; Basturk ve ark, 2009;).



Pankreas başı tümörü



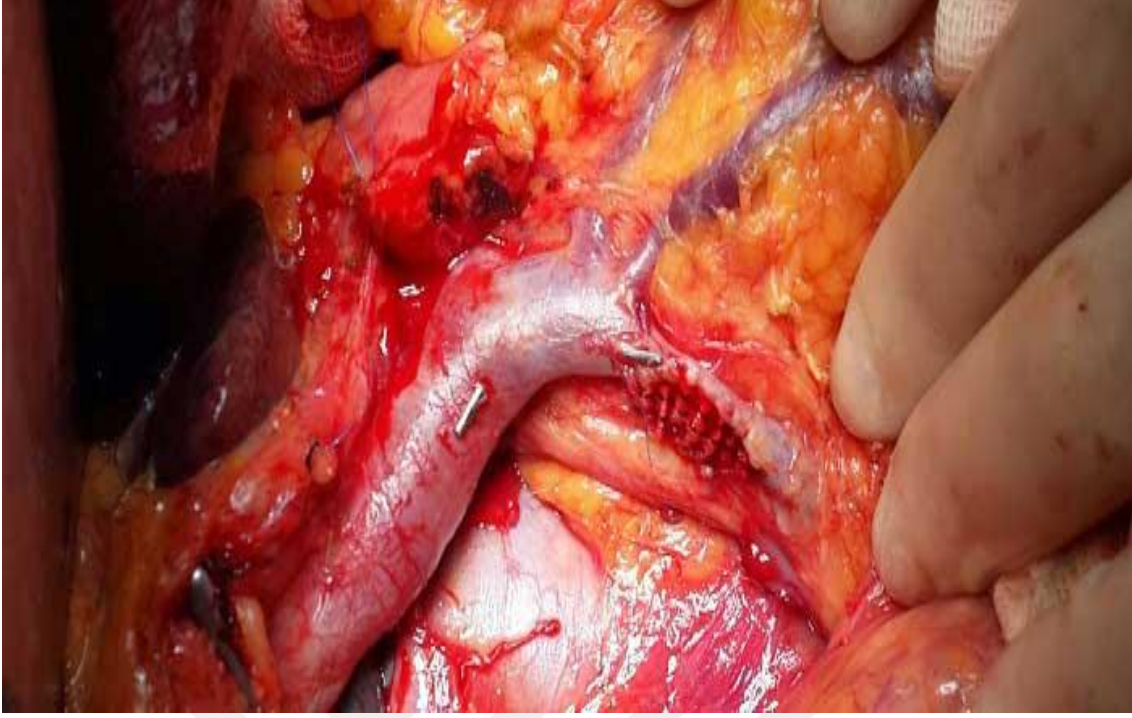
Pankreas kuyruğu tümörü

Şekil 2.4. Pankreasın başında ve kuyruğunda bulunan tümör.

2.1.4. Pankreas kanserinin tarihçesi

Pankreas kanserini en erken tanıyan, bildiren, modern anatomik-patolojinin tarihsel babası olarak kabul edilen ve pankreastaki farklı kanser vakalarını takip etmiş olan, 18. yy'da İtalyan bilim adamı Giovanni Battista Morgagni'dir. 18. ve 19. yy da yaşamış olan pek çok hekim, pankreatitin benzer prezentasyonu nedeniyle hastalığın var oluşu konusunda şüpheli olduğu açıklanmıştır. 1820 ve 1830'larda bazı vaka raporları yayınlanmış ve Amerikalı klinisyen Jacob Mendes Da Costa, Morgagni'nin yorumlarının güvenilirliğinden şüphe etmiş ayrıca kendisi bizzat gerçek bir histopatolojik tanı koyabilmiştir (Busnardo ve ark., 1983). Rapor edilmiş olan ilk parsiyel pankreatikoduodenektomi operasyonu 1898'de İtalyan cerrah Alessandro Codivilla tarafından gerçekleştirilmiştir fakat hasta gelişen komplikasyonlar sonucunda ölmeden önce yalnızca 18 gün hayatta kalabilmiştir (Schnelldorfer ve Sarr, 2009). Eğer İnsanların duodenumu çıkarılırsa ve pankreatik sıvıların akımı durursa yaşayamayacağı

düşünüldüğünden, erken dönemde yapılacak olan operasyonları oldukça uzun bir zaman bekletmiştir. 1907-1908 yıllarında cerrahlar tarafından yapılan ameliyatlarda başarısız olması ve bu ameliyatlardaki başarısızlıkların artmasından dolayı Fransız cerrahlar deneysel prosedürleri artık kadavra üzerinde yapmışlardır (Are ve ark., 2011). Bu ameliyatlarda hastalardan yalnızca birinin duodenumu tamamiyle çıkarılmış ve bu hasta karaciğer metastazından ölmeden evvel iki yıl hayatını sürdürebilmiştir. Whipple'in bu başarısı geleceğe ışık tutmuştur ancak yapılan bu ameliyat son on yıllara kadar zor ve tehlikeli bir ameliyat olarak kalmıştır. Whipple, kendi prosedürüne çeşitli düzenlemeler getiren yayınlar yapmıştır ama toplamda sadece 37 ameliyat yapabilmıştır (Are ve ark., 2011). 1930'ların sonunda K vitamininin kanama ile sarılığı önlediğinin keşfedilmesi ile beraber ve kan transfüzyonunun günlük bir işlem haline gelecek düzeyde gelişmesiyle beraber post-operatif sağ kalım düzeyleri mühim derecede yükselmiştir fakat, 1970'lerin sonuna kadar hastaların neredeyse yaklaşık %25'i yaşamını yitirmiştir (Cameron, 2006; Are ve ark., 2011). 1970'lerde bir grup Amerikalı cerrah, bu prosedürün çok tehlikeli olduğunu ve muhakkak terkedilmesi gerektiğini yayınlamışlardır. O günden beri hastalarda mortalite kayda değer seviyede gelişim göstermiş ve operasyon mortalitesi %4'ün altına kadar düşmüştür (Govindan, 2009). 2006 yılında, 1969 ile 2003 yılları arasındaki Johns Hopkins Hastanesi'nden tek bir cerrah tarafından yapılmış olan 1000 adet ardışık pankreatikoduodenektomi serisinin bir raporu yayınlanmıştır (Cameron ve ark, 2006). Bu operasyonların oranı, bu dönem boyunca istikrarlı olarak yükseliş göstermiş ve sadece üç tanesi 1980'den önce gerçekleştirilmiş olup ayrıca ortalama operasyon süresi 1970'lerde 8,8 saat iken 2000'lerde 5.5 saate kadar düşmüş ve 30 gün içinde ölüm oranı %1 seviyesine gerilemiştir (Cameron ve ark, 2006; Are ve ark., 2011). 1941 ile 2011 yılları arasında da Massachusetts General Hospital'te toplam 2.050 tane olan operasyonlarda benzer bir gelişim olduğu tespit edilmiştir (Fernández-del Castillo ve ark, 2012).



Şekil 2.5. Pankreasın farklı bir görüntüsü.

2.1.5. Pankreas kanseri

Pankreas kanserlerinin yaklaşık olarak %85-90'ını duktal adenokarsinom oluşturmuştur (Mills SE, 2010). Kanserden ölümlerinin sebebinde ise akciğer, kolorektal ve meme kanserinden sonra gelen 4.sırayı pankreas kanseri almaktadır. Erkeklerde meme kanseri çok ender olup, kadınlarda ise prostat kanseri hiç görülmemesine karşın pankreas kanseri hem erkek hem kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 4. sırasını oluşturmasıyla birlikte kanser ölümlerinin %6'sını oluşturmaktadır (Abeloff ve ark., 2008). Türkiye'de 2005 yılı kanser istatistiklerine dayalı 100.000 kişide 1.6-2 arasında meydana gelmektedir. İnsidans ve ölüm oranları cinsiyet ve ırka göre farklılık gösterdiği açıklanmıştır (Zhang ve ark, 2008). Yapılan son araştırmalarda, kadınlardaki riski de sigaranın 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanımının fazlaşmasıyla beraber artmış olduğu tespit edilmiştir (Tuncer ve ark., 2009). Avrupa ülkelerinde pankreas adenokanserinin senelik insidansı 20.000 olarak yayınlanmıştır. Japonya'da da hastalığın görülme yaygınlığı Avrupa ülkelerine yakın olup, yıllık insidansı 19.700 civarındadır (Lowenfels ve Maisonneuve , 2004). Pankreas kanserinin insidansı giderek gelişen bütün ülkelerde yükselmiştir (Wilkowski ve ark., 2009). Özellikle batı toplumlarında değişen diyet ve çevresel faktörlerin sorumlu tutulduğu bu

yükseliş pankreas kanserini mühim bir sağlık sorunu haline getirmiştir (Jemal ve ark., 2008). Dünya çapında görölme sıklığı; gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre daha fazla olduğu açıklanmıştır. Bütün bunlar pankreas kanseri etiyojisinde, çevresel faktörlerin genetik faktörlere oranla daha baskın olabileceğini göstermektedir. Ayrıca pankreas kanseri ileri yaşlarda daha çok görüldüğü açıklanmıştır (Greer ve ark., 2010). Tüm kanser türleri ile kıyas yapıldığında pankreas kanseri tanısı almış hastalarda tüm evrelerdeki 5 yıllık sağ kalım oranı %10-15 olduğu tespit edilmiştir. Cerrahi rezeksiyon, tek potansiyel küratif 18 tedavi olup ayrıca cerrahi olarak çıkarılabilir hastalarda bile pankreatikoduodenektomi sonrası, 5 yıllık sağ kalım %15-40 civarına kadar çıkabildiği açıklanmıştır (Li ve ark., 2011). 40 yaşından sonra da pankreas kanseri görölme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Hastaların bir çoğunda 60-70 yaşlarında görölmesine karşın, 30 yaşın altında oldukça nadir görölmektedir (Abeloff ve ark., 2008). Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2008 verilerine göre ABD’de pankreas kanseri insidansı her 100.000 kişide 11,5 olarak bildirilmiştir. Buna göre 2008 yılında ABD’deki vaka sayısı yaklaşık olarak neredeyse 37.680 civarında olduğu belirtilmiştir (Jemal ve ark., 2008). Amerika’da her yıl yaklaşık olarak 55.440 hasta, egzokrin pankreas kanseri tanısı almaktadır ve bu hastaların neredeyse tamamı hastalık yüzünden hayatını kaybettiği tespit edilmiştir (Siegel, 2018). Pankreas kanseri Amerika’da hem erkek hem de kadınlarda kanser ile ilişkili ölümlerin en yaygın dördüncü nedenidir ve bu tümörlerin büyük bir kısmı (%85) duktal epitel nedenli adenokarsinomlar olduğu gözlemlenmiştir (Fernandez-del Castillo, 2017). Hastalık 45 yaşından önce enderdir ancak bu yaştan sonra insidans ciddi miktarda artış olduğu belirtilmiştir. Pankreatik kanserler sindirim sistemindeki en agresif tümör gruplarından olduğu açıklanmıştır. Pankreas kanserinin, sindirim sistemi tümörlerinin neden olduğu kolorektal kanserlerden sonra ikinci en önemli ölüm sebebi olduğu belirtilmiştir (Jemal, 2010). Tanı aşamasında tümörün cerrahi rezeksiyona uygunluğunun anlaşılması önemlidir. Pankreas kanseri (adenokarsinom) Amerika’da en yaygın görülen gastrointestinal maligniteler arasında ikinci sırada bulunmaktadır (Shires, 2016). Pankreas kanserinin 5 yıllık sağ kalım oranları, tanı esnasında lokalize hastalığı olanlarda %23, yaygın hastalığı olanlarda ise %2 düzeyinde olduğu belirtilmiştir (Shires, 2016). Birçok sebepten dolayı hem teşhisi geç tespit edilmektedir. Aynı zamanda geç tespit edilmesinden dolayı tedavisinin zor olduğu belirtilmiştir. ABD’de

pankreas kanserine sahip 56.2875 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada tüm yaş grupları, ırklar, ve cinsiyetler baz alınıp aralarındaki prevalansın yaklaşık %6 olduğu tespit edilmiştir (Jemal, 2010). Hastalığın tek kür yöntemi cerrahi rezeksiyondur ancak bu rezeksiyon hastaların sadece %20'sinde mümkün olduğu gözlemlenmiştir (Prokesch, 2003). Cerrahi rezeksiyonun hastalarda beş yıllık sağ kalım oranını %5'lerden %20'lere taşıdığı düşünölmektedir (Prokesch, 2003). Fakat cerrahi rezeksiyonda mortalite %5'ten daha az olmasına rağmen, morbiditesinin %20 dolaylarında olduğu gözlemlenmiştir (Warshaw, 1992). Dolayısıyla tanı aşamasında tümörün cerrahi rezeksiyona uygun olduğunun anlaşılması önemlidir. Yapılan çalışmalarda bilhassa dinamik 3 fazlı bilgisayarlı tomografinin pankreatik kanserleri tespit etmede geleneksel tomografiden ve manyetik rezonans görünteleden daha iyi olduğu ortaya konulmuştur (Lu, 1997; Neoptolemos, 2001; Soriano, 2004; Ellsmere, 2005; Smith, 2007; Kaneko, 2010). Pankreas tümörlerinin prevalansının yüksek oluşu, yüksek seviyede mortal seyretmesi, cerrahi rezeksiyonun hala tek kür yöntemi olması hastalığın seyrinin baştan beri zaman kaybetmeden bilinmesini önemli kılmaktadır. Ayrıca tümörün çapını ve invazyon seviyesini tamamiyle bilmenin önemli olduğu vurgulanmıştır. Vasköler rezeksiyon lazım olan vakalarda ameliyat içi morbidite ve ameliyat sonrası mortalite riski yükselmektedir. Bu sayede cerrahi rezeksiyona uygun vakalar daha doğru bir şekilde seçilecek ve bu hastalarda önemli bir sağ kalım kazancı olacaktır. Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1.5 kat daha yaygın görölmektedir (Abeloff ve ark., 2008). Hatta 60 yaş üzerinde daha yaygın olmasının yanı sıra 30 yaşın altında nadir olduğu belirtilmiştir (Abeloff ve ark., 2008). Pankreas kanseri bilhassa ilk başta habersizce gerçekleştiğinden dolayı tanı konulduğu zaman çoğu hasta ileri evrede seyretmektedir (World Cancer Research Fund. 2007; Maisonneuve ve Lowenfels, 2010) ve ayrıca sağ kalım da genellikle kısadır, hastaların %90'ı tanı konduktan sonra 12 ay içinde hayatını yitirmektedir (Capellani ve ark., 2012). Obezite, yüksek kalorili beslenme, hayvansal yağlar ve kırmızı et çok tüketilirse riski artırabileceği, meyve ve sebzenin çok tüketilmesiyle riskin azaltılabileceği açıklanmıştır (Hart,1999). Tanı konulduktan sonra %20'den daha az hastanın 1 yıl yaşadığı ayrıca 5 yıllık yaşam süresinin ise sadece %3 oranında olduğu belirtilmiştir. Bu tümörler daha kısa sürede sarılık ve pankreatit ile kendini belli ederler. Ayrıca pankreasın gövde kısmında bulunan tümörler, pankreasın %15'ini oluşurmaktadır.

Pankreasın vücut kısmında ve kuyruk kısmında meydana gelen tümörler çok geç evrede meydana gelip daha kötü bir gidişat gösterirler. Pankreas kanseri, kansere dayalı morbidite ve mortalitede büyük ölçüde artış göstermektedir. ABD'de her yıl 21.000'in üzerinde şahıs bu hastalığa yakalanmaktadır (Young ve ark., 1978; Silverberg, 1980). Pankreas karsinomlarının önemli bir kısmı organın baş kısmında (%73,2), diğer kısmı ise gövde ve kuyruk kısmında görülmektedir (Bell, 1957; Nakase, 1977). Baştaki lezyonlar en çok 5 cm çapında olurken gövde ve kuyruktaki lezyonların ise en çok 10 cm çapında olduğu belirtilmiştir (Cubilla ve Fitzgerald, 1978).

Pankreas kanseri evreleri

Pankreas kanserinin evreleri üzerinde genel olarak ortak bir düşünceye sahip olunmamıştır. Bunun yanı sıra pankreas kanserinin bazı evreleri mevcuttur.

Evre I: Bölgesel büyüme başlıyor. Pankreatik kanserler, tümörün 4 santimetreden daha küçük olacağı bir biçimde büyüyebilir.

Evre II: Tümör, 4 santimetreden daha büyüktür. Safra kanalına ve on iki parmak bağırsağını istila etmiştir. Fakat lokal düğümler ve uzak alanlara yayılım bulunmamaktadır.

Evre III: Daha büyük bir şekilde yayılım başlar. Tümör yakınlardaki ana kan damarlarına ya da sinirlerine ulaşmış olabilir, fakat uzak alanlara ulaşamadığı görülmüştür.

Evre IV: Doğrulanmış metastaz. Pankreas kanseri uzak organları da istila etmiştir.

Evrelerine göre 5 yıllık sağkalım oranları:

Evre I: yaklaşık % 14

Evre II: yaklaşık % 7

Evre III: Yaklaşık % 3

Evre IV: Yaklaşık olarak %1'lik 5 yıllık bir sağkalım oranına sahiptir. Ama yine de, bu kanser aşamasına sahip hastalar için genelde tedavi alternatifleri mevcuttur.

2.1.5.1. Histopatoloji ve immunohistokimyasal bulgular

Otopsi serilerinde pankreas kanserlerinin %60-70'inin pankreasın başında, %5-10'unun gövdede ve %10-15'inin kuyruk kısmına yerleştiği belirtilmiştir. Gros incelemede, bu tümörler çevredeki pankreas parankimine karışan, sınırları belli

olmayan, sert kitleler halinde görünmektedirler. Pankreas başındaki kanserlerin ortalama boyutu yaklaşık 2.5 -3.5 cm civarındayken; gövde ve kuyruk kısmındakiler ise 5-7 cm boyutlarındadır.

Pankreas kanserli hastaların çoğunda ortaya çıkan glukoz metabolizma bozukluğunun sebebi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Pankreas kanseri ile diyabet arasındaki ilişki karışıktır. Bozulmuş glukoz toleransı veya DM pankreas kanserinin klinik bir belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi, diyabetinde pankreas kanseri gelişimi için bir risk olarak kabul etmektedir. Diabetes mellitus hastalığına sahip hastaların çoğunda kanser, diyabet tanısından sonraki 2 yıl içinde tanımlanmaktadır. En az 5 yıldır DM tanısı konmuş hastaların pankreas kanseri olma riskinin 2 kat yükseldiği belirtilmiştir (Gullo ve ark., 1994). En son yapılan TURDEP-II araştırmasında yurdumuzdaki DM prevalansının %13,7 olarak açıklanmıştır. Sonuç itibariyle özellikle yaşı büyük olan ve yeni tanı konulmuş diyabetik hastalarda pankreas adenokarsinomunun araştırılmasının yerinde olacağı belirtilmiştir.



Şekil 2.6. Pankreas ameliyatından bir görüntü.

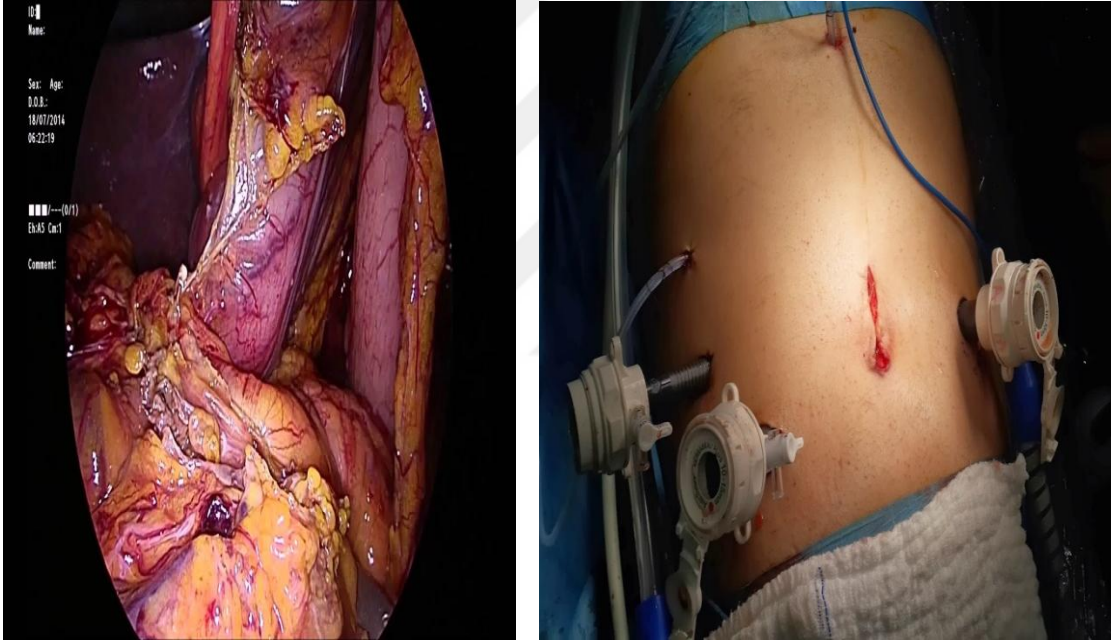
2.1.5.2. Pankreas kanseri etiyolojisi

Pankreas kanserinin sebebi bilinmemektedir. Ancak riskin yükselmesine sebep olan bazı çevresel faktörler, diyet, geçirilmiş ya da var olan bazı hastalıklar ve genetik faktörlerin mevcudiyeti ortaya konulmuştur. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara ile beraber çok fazla kanser türünün (örneğin, mide, ağız boşluğu, özefagus, larinks,

akciğer, mesane, böbrek, pankreas, serviks) ilişkili olduğunu göstermektedir. Pankreas kanserlerinin %30'u sigaraya dayalı olarak meydana geldiği açıklanmıştır (Lochan ve ark., 2011). Sigara içmeyenlere oranla, sigara içenlerde pankreas kanseri görülme oranı %75 daha fazladır. Sigaranın bırakıldığı andan itibaren pankreas kanserinin gelişme riski 10 sene daha devam etmektedir. Artan dozlarda pankreas kanserinin gelişme riski de doğru orantılı olarak yükseldiği belirlenmiştir (Iodice ve ark., 2008). Alkol kullanımının pankreas kanseri için bir risk etkeni olarak görülüp ancak pankreas kanseri riski için alkol alımı miktarının ne kadar olduğu bilinmemektedir. Alkolün kullanımı, pankreas kanseri açısından bütün dünyada ilk 10 etken grubu arasında gösterilmektedir. Alkol, sigara ve diyetsel faktörlere benzeyen direkt karsinojenlerin yanı sıra yardımcı karsinojen olarak etki edebileceği gözlemlenmiştir. Kronik pankreatit, Türkiye'de alkol kullanımının düşük olmasından dolayı daha az görülmektedir. Kronik pankreatitin tüm tipleri (alkolik, non alkolik, herediter, tropikal) az da olsa pankreas kanseri riski taşıdıkları açıklanmıştır. Alkolik ve non alkolik pankreatit zemininde pankreas kanseri gelişme riski diğer popülasyona göre 10-20 kat daha fazla olduğu açıklanmıştır (Kauppinen ve ark., 1995). Yüksek yağlı diyetler ve obezite, pankreas kanseri riskini arttırdığı açıktır fakat C vitamini alımı, meyveler ve sebzelerden yoğunluklu diyet, pankreas kanseri riskini düşürmektedir. Kahve ve diğer kafein içerikli içeceklerin tüketimi, pankreas kanserinin gelişimi ile tam olarak bağlantılı olmadığı tespit edilmiştir. Diyabetes mellitusun en çok risk etkeni olabileceği düşünülmüştür. Pankreas kanseri hastalarının %15'i kanser tanısı konmasının ardından ilk 6 ay içerisinde diyabetik oldukları gözlenmiştir. Bu durumun, diyabet oluşumundan sonra hızlı bir şekilde kanser gelişiminden daha çok, oluşan tümörden dolayı pankreas fonksiyonlarındaki lokal değişimlerin yansması olarak düşünülmüştür. Uzun süreli diyabet hastalarında pankreas kanserine yakalanma riski, diğer hastalara nazaran 2 kat daha fazla olduğu açıklanmıştır (Rosai, 2004; Abeloff ve ark., 2008; Lin ve ark., 2011; Dobrila-Dintinjana ve Vanis, 2012).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, pankreatik kanser hastalarında otozomal dominant kalıtım uyumlu kalıtımsal bir riskin olduğundan (%10) bahsedilmektedir. Pankreatik kanser tanısı alan hastaların birinci dereceden akrabalarında pankreatik kanser riski yükseldiği gözlemlenmiştir. Bir ailede 2 pankreatik kanserli hasta olduğunda, birinci dereceden akrabalarda pankreatik kanser riski 18 kat, eğer 3

pankreatik kanserli hasta varsa 57 kat yükseldiği açıklanmıştır (Şahin ve ark., 2007). Pankreas kanseri için tanımlanmış birkaç risk faktörleri arasında; ileri yaş, sigara içilmesi, ailede pankreas kanseri olması, Tip II DM, kronik pankreatit, farklı diyetler, obezite ve çevresel karsinojenlere maruziyet olduğu gözlemlenmiştir (Krejs, 2010). Çevresel faktörler içerisinde; sigara, yüksek miktarda hayvansal protein içeren diyet, kahve ve alkol bağımlılığı, sebze ve meyvenin az tüketimi pankreas kanserinin meydana gelmesinden sorumlu tutulduğu tespit edilmiştir (Hoppin ve ark., 2000). Meyve ve sebze yoğunluklu beslenme, kilo kontrolü sağlayan diyetler ve düzenli egzersiz ile bu ölümcül tümöre yakalanma riskinin düştüğü belirtilmiştir (Baghurst ve ark., 1991).



Şekil 2.7. Laparoskopik pankreas biyopsisi.

Genetik sendromlar

Pankreatik kanseri riski artışının 5 tane genetik sendromla alakalı olduğu açıklanmıştır. Bunlar herediter pankreatit, herediter non-polipozis kolorektal kanser lynch varyant II, herediter ovaryum ve meme kanseri, ailesel tipik multipl mol melanoma sendrom ve Peutz-Jeghers sendromudur. Ailesel vakaların değerlendirilmesi pankreatik kanserin anlaşılması ve tedavisi açısından çok önemli bilgiler vermektedir (Şahin ve ark., 2007). Pankreas kanserli hastaların %5-10'unda birinci ya da ikinci derece akrabalarının en az birinde farklı kalıtsal hastalıklar bulunduğu gözlemlenmiştir.

Sporadik pankreas kanseri olan hastaların % 7-10'unda ve ailevi pankreas kanseri olan hastaların %15-20'sinde BRCA 2 gen mutasyonu bulunduğu belirlenmiştir (Ghataorhe ve ark., 2007). Hastalar hiç genetik öyküsü olmaksızın çok yoğun aile kanseri hikayesiyle de gelebilirler. Birinci dereceden akrabasında pankreas kanseri hikayesi olan 1 kişide pankreas kanseri olma riski 4.5 kat, 2 kişide olduğunda 8.4 kat, 3 kişide olduğu zaman 32 kat yükseldiği tespit edilmiştir. (Buxbaum ve Eloubeidi, 2010). Bilinen genetik sendromlar, pankreas kanserlerinin %20'sinin sebebini açıklamaktadır Fakat %80'ini henüz açıklayacak genler tespit edilememiştir.

Sigara kullanımı:

Sigara kullanımı, pankreas kanseri riskini yükseltmektedir ve tek başına tüm vakaların %25'inden sorumlu tutulmaktadır (Lowenfels, 2000). Pankreas kanseri riskini 1.5-5.5 kat arttırdığı açıklanmıştır. Tüketilen sigara miktarı arttıkça pankreas kanseri riskinde de artış görülmüştür (Lynch, 2009) ve ayrıca karsinojen metabolize edici enzim özelliğine sahip glutatyon s-transferaz T1 (GSTT1) geninde homozigot delesyonları da olan ağır sigara içenlerde pankreas kanseri riski çok daha yüksek olabilmektedir (Duell, 2002). Sigaranın bırakılmasıyla bu risk düşmektedir (Fuchs, 1996). Çalışma grubu ve kontrol gruplarını kapsayan, 82 çalışmanın meta-analizlerine göre sigara içenlerde pankreas kanseri görülme oranının %75 daha fazla olduğu teyit edilmiştir (Iodice ve ark., 2008). Yine aynı çalışmanın analizlerindeki 13 kişiden 12'sinde sigara içenlerin içmeyenlere göre 2 kat daha fazla risk aldığı tespit edilmiştir (Lynch ve ark., 2009; Bosetti ve ark., 2011). Sigaranın bırakılmasının ardından geçen sürenin uzunluğuna bağlı olarak çalışmalar çeşitli sonuçlar göstermiştir. Bu sonuçlara göre 10 yıl, 15 yıl veya daha fazla yıl sigara içenler, sigara içmeyenlere göre daha çok riske maruz kaldıkları gözlemlenmiştir (Iodice ve ark., 2008; Bosetti ve ark., 2011; Tranah ve ark., 2011). Günde 1 paketten hesaplanacak olursa, 1 yıl boyunca sigara içimi ile pankreas kanseri gelişme riski %2 ile meydana gelmektedir ve artan dozlarda pankreas kanseri riski de doğrusal olarak yükseldiği belirlenmiştir. Bazı çalışmalarda pipo içiminin, sigara içimine oranla daha az risk oluşturduğu tespit edilmiştir (Iodice ve ark., 2008). Tütün kullanımının nasıl bir mekanizmayla kanser oluşturduğu daha tam olarak tespit edilememiştir (Genkinger ve ark., 2009). Sigara içiminin, akut ve kronik pankreatit gelişimde de rol oynadığı bilinmektedir. Hem kronik pankreatit, hem de sigara

kullanımının her biri pankreas kanserinin gelişimi için bağımsız birer risk etkeni olduğu açıklanmıştır.

Obezite:

Obezitenin, pankreas kanseri için risk etkenleri arasında olduğu belirtilmiştir (Papanikolaou ve ark., 2010). İnsülinin pankreas dokusunda büyümeyi yükselttiği saptanmıştır (Arslan ve ark., 2010). 2003 senesinde obezite, kanser sebebi ile ölüm riski üzerine yapılan Amerika Kanser Topluluğu'nun kanser önleme çalışması 2'ye göre pankreas kanseri, obezite arasındaki ilişki vurgulanmıştır (Calle ve ark., 2003). 16 yıl boyunca yapılan takipten sonra, gerek kadınlarda gerekse erkeklerde BMI oranının normal değerden daha yüksek olduğu bireylerde, pankreas kanseri görülme riskinin daha çok olduğu tespit edilmiştir. Obezitelerin %47'sinde pankreas kanseri teşhisi konulmuştur. Erken yaşlarda kilo alımı ayrıca riski artırmayla bağlantılı olduğu saptanmıştır. Ayrıca geniş kapsamlı yapılmış çalışma-kontrol gruplarında da erken yaşlarda kilo alımının pankreas kanseri ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Lin ve ark., 2009). Bazı büyük araştırmalar ve havuz analizlerinde hiç sigara içmeyenlerde yüksek BMI'e sahip olanlarda risk yükselmiştir (Calle ve ark., 2003; Jiao ve ark., 2010). Ancak diğer çalışmalarda böyle bir bağlantı tespit edilmemiştir (Lin ve ark., 2009). Obezitenin, pankreas kanseri için hem bir risk etkeni hem prognostik etken olduğu yayınlanmıştır (Papanikolaou ve ark., 2010). Ayrıca pankreas kanseri riski ile yüksek vücut kitlesi ve fiziksel aktivite eksikliği arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koyan bir takım çalışmaların mevcut olduğu tespit edilmiştir (Michaud, 2001; Lin, 2009; Carreras-Torres ve ark., 2017). Başka çalışmalarda ise obez kişilerin daha genç yaşta pankreas kanserini geliştirdiği ve pankreas kanseri tanısı aldıktan sonra da yaşam beklentisinin daha az olduğu iddia edilmiştir (Lin, 2009; Yuan, 2013).

Alkol:

Alkol tüketimi ve kronik pankreatit arasındaki ilişki kanıtlanmış olsa bile, alkol tüketiminin pankreas kanseri insidansında artışa sebep olduğu kesin olarak gösterilememiştir, fakat yine de kronik alkol kullanımının pankreas kanseri için risk oluşturduğu düşünülmektedir (Ye ve ark., 2002). Hafif alkol tüketiminin, pankreas kanseri riskini yükselttiği ile ilgili olarak bir bilgi elde edilmemiştir. Fakat ağır alkol tüketiminin riski yükseltebileceği açıklanmıştır. Sigara kullanımı ile beraber alkol tüketimi ve buna ilave olarak ağır alkol tüketimi pankreatitin genel bir sebebi olup, riske

maruz kalmada etkilerin çözümlenmesini daha da güç bir duruma getirebildiği açıklanmıştır (Duell, 2012). Günde 5 kadehten fazla alkol kullanan kişilerde (70 gr/gün) 6-10 sene geçtikten sonra pankreas kanseri gelişme riskinin, alkol almayanlara göre 6 kat arttığı tespit edilmiştir. Riskin bilhassa erkeklerde yükseldiği, kadınlarda ise kayda değer yükselmediği açıklanmıştır. Kronik pankreatitli hastalığa sahip olan kişilerde %60-90 oranında kronik alkol kullanımı mevcuttur. Çok fazla alkol alan kişilerde %10 oranında kronik pankreatit gelişimi olmaktadır. Bu durum da aslında bize alkolün tek başına değil de, beraberinde sigara kullanılması, genetik faktörler ve diyetel faktörlere dayalı olarak risk artışının olabileceğini düşündürmektedir (Gupta ve ark., 2010).

Kronik pankreatit:

Kronik pankreatitin tüm tipleri (alkolik, non alkolik, herediter, tropikal) az da olsa pankreas kanseri geliştirme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir (Kauppinen ve ark., 1995). Yapılan retrospektif araştırmada, pankreatit tanısının üzerinden geçen zaman ile pankreas kanseri riskinin orantılı olduğu tespit edilmiştir (Karlson ve ark., 1997; Talamini ve ark., 1999). Tropikal ve herediter pankreatitte pankreas kanseri gelişme olasılığı daha çoktur. Herediter pankreatitli hastalarda pankreas kanseri gelişme oranı yaklaşık olarak %40 olduğu saptanmıştır (Lowenfels ve ark., 1997). 5 yıllık kronik pankreatit öyküsü olan hastaların ele alındığı bir çalışmada, pankreas kanseri gelişimi riskinin 14.4 kat daha çok olduğu saptanmıştır. Alkolik ve non alkolik pankreatit zemininde pankreas kanseri gelişme riski diğer popülasyona oranla 10-20 kat daha fazla olduğu açıklanmıştır (Kauppinen ve ark., 1995). Kronik pankreatit hastasının alkolik olması ile olmaması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Lowenfels ve ark., 1993).

Alerji:

Alerjiler ile çok fazla kanser tipi arasındaki bağlantının araştırıldığı epidyomolojik çalışmalarda, pankreas kanseri riskini düşürebileceği tespit edilmiştir (Wang ve Diepgen, 2005). Yapılmış olan bir çalışmada, 14 pankreas kanserinin olduğu çalışma grubu meta analizine göre, hiç alerjisi olmayanda %30, solunum alerjisi olanlarda ise %45 pankreas kanseri riskinde düşme görülmüştür (Wang ve Diepgen, 2005; Gandini ve ark., 2005). Kanada'da yapılmış olan bir çalışmada alerjilerin pankreas kanserinin oluşma riskini önemli oranda düşürdüğü rapor edilmiştir (Eppel ve ark., 2005).

Çevresel karsinojenler:

Nitrozamin ve azaserin ile farelerde pankreas kanseri geliştiği tespit edilmiştir (Tözün ve ark., 2007). Fakat, bu kimyasal maddelere en az 10 sene maruz kalma gereksinimi olduğu belirlenmiştir. Japonya'da atom bombasının ardından risk artışı gözlenmemiş olmasına rağmen, tedavi amacıyla radyoterapi uygulanmış ankilozan spondilitli hastalarda pankreas kanserinin gelişim riski yüksek olduğu tespit edilmiştir. İnorganik silikatlar, yüksek ısı, akrinolitrit içeren lastik kimyasalları ile önemli derecede ilişki bulunurken, asbestoz, kromatlar, temizlik malzemeleri ve cila gibi maddelere olan maruziyetlerde anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (Tözün ve ark., 2007). Benzidin ve beta naftilamin ile ilişkili kimya tesislerinde 25 seneden fazla çalışmış olan kişilerde pankreas kanseri riskinin 5 kat artmış olduğu rapor edilmiştir. Matbaa işçilerinde, kömür ve gaz işletmelerinde, petrol rafinerilerinde çalışan kişilerde, kağıt sanayi ve kuru temizlemede çalışan kişilerde, mücevher imalatçılarında pankreas kanserinin ortaya çıkma riski fazla olduğu açıklanmıştır (Selenskas ve ark., 1995).

Diyet:

Batı tipi beslenme paterni birçok çalışmada pankreas kanseri ile ilişkilendirilmekle beraber bu ilişkiyi desteklemeyen sonuçlar da elde edilmiştir (Nöthlings ve ark, 2005; Larsson ve ark, 2012; Rohrmann ve ark, 2013). Bu alanda yapılan çalışmalarda taze sebze ve meyve tüketiminin koruyucu olabileceğine dair raporlarda mevcut olduğu açıklanmıştır (Gold ve ark, 1985; Norell ve ark, 1986; Howe ve ark, 1990). İşlenmiş etler yaygın olarak nitrit ve N-nitroso bileşikleri ile muhafaza edilmektedir. Pankreas kanseri oluşma riskiyle işlenmiş et tüketimi arasındaki ilişki istatistiki anlamda kayda değer görülmüştür. Yapılan bir meta-analizde, tüketilen et ölçüsü ile pankreas kanserinin oluşma riski arasında istatistiki anlamda önemli bir bağlantı var olduğunu işaret etmektedir. Buna ilave olarak, erkeklerde kırmızı et tüketimi ve pankreas kanseri ortaya çıkma riski arasındaki ilişki istatistiki anlamda kayda değer görülmüştür. Kırmızı et tüketimi, ortalama olarak erkeklerde bayanlara oranla biraz daha fazla olduğu gözlenmiştir (Larsson ve Wolk, 2012). Kızartılmış et yenmesiyle beraber pankreas kanseri riskinde yükselme saptanmış fakat bu istatistik, kayda değer görülmemiştir (Ji ve ark., 1995; Ghadirian ve ark., 1995). Meyve ve sebzeler kanserden koruyucu içerikleri bakımından zengin olduğundan dolayı bunların tüketimleri pankreas kanserinden korunmada mühim olabileceği saptanmıştır (Lampe,

1999). Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, pankreas kanserinin oluşma riski ile meyve-sebze tüketimi arasında çoğunda ters bağlantı olduğu tespit edilmiştir (International Agency for Research on Cancer. 2003; Inoue-Choi ve ark., 2011).

Haftada 14 öğünden fazla meyve tüketiminin pankreas kanseri riskini %50 oranda düşürdüğü gösterilmiştir (Laura ve ark., 2009). Havai'de yapılmış olan bir çalışmada yüksek dozda şeker, fruktoz ve sükröz alımının pankreas kanseri oluşma riskini yükselttiği yayınlanmıştır (Nöthlings ve ark., 2007). Başka bir çalışmada, meyve ve sebzeler üzerinde bulunabilen insektisitlere maruz kalan bireylerde pankreas kanseri oluşma riskinin yükseldiği belirtilmiştir (Andreotti ve ark., 2009). Ayrıca, meyve suyu tüketiminin vücuda yüksek glisemik yük getirmesi sebebiyle pankreas kanserinin riskini yükseltebileceği yayınlanmıştır (Schulze ve ark., 2004; Sluijs ve ark., 2010). Margarinerle yapılmış olan bir çalışmada sadece tereyağ kullanımı ile pankreas kanseri riskinde yükselme olduğu bulunmuştur (Raymond ve ark., 1987). Yoğurdun içinde de 2 çeşit bakteri bulunur bunlar, *Lactobacillus delbrueckii* ssp., *Bulgaricus* ve *stereptecoccus salivarius* ssp. *thermophilus*. Yapılan son çalışmada yoğurdun anti mutajenik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Bakalinsky ve ark., 1996). Yoğurt bakterilerinin nitrat reduktaz aktivitesi gösterdiği yayınlanmıştır (Dodds ve Collins-Thompson, 1984). Yoğurt ayrıca immun sistemini aktifleştirerek anti tümöral etki göstermektedir (Meydani ve Ha, 2000). Bazı çalışmalar tam tahıl veya daha yüksek oranda lifli gıdaların tüketimin, pankreas kanseri riskini düşürdüğü hipotezini desteklediği yayınlanmıştır (Chan ve ark., 2007; Jansen ve ark., 2011). Kahve tüketimi ile pankreas kanseri görülme sıklığı arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalardan birinde haftalık 17.5 fincandan daha çok kahve tüketenlerin 7 fincandan az tüketenlere göre pankreas kanserine yakalanma riskinin 2 kat yüksek olduğu açıklanmıştır. Pankreas kanseri ile çay tüketimi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Harnack ve ark., 1997). Her gün 50 gr et tüketiminin pankreas kanseri oluşma riskini %19 oranda yükselttiği tespit edilmiştir. Yapılan vaka kontrol çalışmasında kırmızı et ızgarada yapıldığında, pankreas kanseri riskinde artma olduğu tespit edilmiş, bu istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (Larsson ve Wolk, 2012).



Şekil 2.8. Meyve.

Kan grupları ve pankreas kanseri ilişkisi:

ABO kan grubu tipleri, pankreas kanserini de kapsayan farklı gastrointestinal malignite riskiyle ilişkili bulunduğu belirlenmiştir (Annese ve ark, 1990; Wolpin ve ark, 2009; Risch ve ark, 2010; Wolpin ve ark, 2010). Ayrıca “O” kan grubu dışındaki gruplarla *Helicobacter pylori* kolonizasyonu arasında bir etkileşim olduğu ön plana çıkmıştır (Risch ve ark, 2010). Yapılmış olan bir çalışmada pankreas kanserine yakalanma oranı en fazla olan kan grubu B, en düşük oranda O kan grubu olarak rapor edilmiştir (O grubu: %17,8; A grubu %23,8; AB grubu %27,1; B grubu %30,4) (Wolpin ve ark., 2009). Yapılmış olan 2 çalışmada A kan grubuna sahip kişilerde pankreas kanseri olma oranı diğerlerine oranla daha yüksek bulunmuş, en düşük oranda O kan grubunda görülmüştür (Greer ve ark., 2010; Engin ve ark, 2012). Bugün için pankreas kanserli hastalarda ABO kan gruplarının klinik üzerine faktörleri tespit edilmemiştir (Dandona ve ark., 2009). ABD’de 107.503 kişide yapılan bir araştırmada O kan grubuna göre A, B, AB kan grubunda olanların, O kan grubunda olanlara göre pankreas kanseri gelişme risklerinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Birkaç çalışmada da pankreas kanseri gelişmesi açısından en riskli kan grubunun A kan grubu olduğu açıklanmıştır (Wolpin ve ark., 2009). Kan grubuna göre pankreas kanseri gelişme riski arasındaki ilişki şaşırtıcı olmamalı olduğu belirtilmiştir. Bazı çalışmaların bireyin kan grubu ile immünolojik ve inflamatuvar durumunun karsinogenezle ilişkilendirilebilmesi sebebiyle kan grubu ile pankreas kanseri gelişiminin ilişkili olduğu açıklanmıştır.

Fiziksel aktivite:

Deneysel çalışmalar, insülinin pankreasta mitojen ve büyüme organizatörü olarak görev alabildiğini göstermiştir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda da düzenli egzersizin pankreas kanseri riskini düşürdüğü göstermiştir (Roebuck ve ark., 1981; Roebuck ve ark., 1993). Bazı toplumsal ve vaka-kontrollü çalışmalarda, yüksek fiziksel aktivite seviyesinin (hem mesleki olanlar hem de olmayanlar), bilhassa obez kişilerde pankreas kanseri riskini düşürdüğü rapor edilmiştir (Hanley ve ark., 2001; Zhang ve ark., 2009). Fakat, diğer çalışmalarda, fiziksel aktivite ve pankreas kanseri arasında ilişki görülmemiştir (Berrington de Gonzalez ve ark., 2006; Stolzenberg-Solomon ve ark., 2008). Literatür sonuçlarına göre, fiziksel aktivite ve pankreas kanseri oluşma riski arasındaki bağlantıda farklılık olduğu anlaşılmaktadır (Stolzenberg-Solomon ve ark., 2002; Zhang ve ark., 2009). Hollanda'da yapılan bir çalışmada fiziksel aktivitenin pankreas kanseri riskini düşürdüğü açıklanmıştır (Mirjam ve ark., 2011).

Diyabetes mellitus:

Birçok epidemiyolojik çalışma, diyabet ve pankreas kanseri arasındaki ilişkiyi meydana getirmiştir (Chow, 1995; Wideroff, 1997; Calle, 1998; Huxley, 2005; Jee, 2005; Inoue, 2006; Aggarwal, 2013; Bosetti, 2014; Batabyal, 2014). Diyabetin, pankreas kanserinin bir sebebi olmaktan çok bir sonucu olduğu öne sürülmektedir (Gullo,1994; Chari, 2008; Pannala, 2008). Örneğin, bir çalışmada yeni pankreas kanseri tanısı almış olan 512 hasta, aynı yaştaki 933 kontrol grubu ile karşılaştırılmış, diyabetin pankreas kanseri vakalarında daha sık olduğu (%47 veya %7) ortaya konmuş, bununla birlikte pankreatikoduodenektomi sonrası yeni başlangıçlı diyabeti olan 30 hastanın 17 sinde (%57) diyabetin ortadan kalktığı gösterilmiştir (Pannala, 2008). Diğer taraftan başka veriler de anormal glukoz metabolizması ve insülin rezistansının subklinik kanserin birer sonucu olmasından çok birer etiyolojik etken olduğu görüşünü desteklemektedir (Gapstur, 2000; Michaud, 2002; Stolzenberg-Solomon, 2005; Wolpin, 2013; Carreras-Torres, 2017). Bu ilişkinin sebebi olan mekanizma net değildir. Fakat en azından bazı veriler diyabetes mellitus ve diğer insülin rezistansı ile ilişkili durumlara ilave olarak obezite gibi metabolik hastalığı olan hastalarda pankreas kanseri risk artışının, plazma adiponektin (insülin duyarlaştırıcı ve anti inflamatuvar özellikleri olan yağ doku türevi bir hormon) düzeylerindeki düşüşle kontrol edilebileceği açıklanmıştır (Bao, 2012). Diyabetes mellitus ile birlikte bulunan hastaların çoğunda kanser, diyabet

tanısından sonraki 2 yıl içinde tanımlanmaktadır. En az 5 yıldır DM tanısı olan hastaların, pankreas kanseri olma riski 2 kat yükseldiği belirtilmiştir (Gullo ve ark., 1994). 1994'te bir grup hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, diyabet ve pankreas kanseri saptanan hastalarda amilin proteininin yüksek saptandığı, rezeksiyon sonrası amilin düzeylerinin normal değerlere gerilediği ve bunun direkt olarak pankreas kanseri dokusundan sebep olmadığı rapor edilmiştir (Gupta ve ark., 2006). Glukoz intoleransı ile alakalı pankreas kanserindeki amilin bir serum belirteci olduğu saptanmıştır. Fakat Chari ve arkadaşları tümör belirteci olarak amilin duyarlılığının %39, özgüllüğünün %93 değerleri ile CA 19-9'dan daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (Chari ve ark., 2001). Diyabet mellitus tanısı yeni alan hastaların pankreas kanseri bulgusu gelişmiş olabilmektedir. Bu tür hastalarda BT ile pankreas kanseri erken evrede yakalanabilmektedir. Yapılmış olan bir çalışmada yeni diyabet tanısı konmuş olan 115 hastanın 6'sında pankreas kanseri olduğu tespit edilmiştir. 115 hastanın 5'inde tümörün büyük olduğu ve hiçbirinin de rezeke edilebilecek durumda olmadığı görülmüştür (Ojajärvi ve ark., 2000). Uzun zamandır diyabet tanısı olan hastalar kanser riski taşırken, bununla birlikte kanser tanılı hastalarda pankreas fonksiyonundaki değişim diyabete sebep olduğu gözlenmiştir. Mayo Klinik'te yapılan bir çalışmada tümörün sebep olduğu diyabetin tanısından 24 ay önce plazmada glukoz artışı görülmüştür. Bu aynı zamanda, erken teşhisin bir belirtisi de olabilir.

İleri Yaş ve Cinsiyet:

Tüm sindirim sistemi organları için yaş ciddi bir risk etkenidir ve kanser oranı yaş ile birlikte hızlı bir şekilde artmaktadır. Pankreas kanseri çoğunlukla yaşlı kişilerin hastalığı olduğu saptanmıştır. Tümör 40'lı yaşların altında ender görülür ve yaş ile beraber progressif olarak arttığı açıklanmıştır (Koorstra ve ark., 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanseri olan hastaların yalnızca %13'ü 60 yaşın altında olduğu gözlenmiştir. Aile hikayesi ve/veya genetik predispozisyon var olması durumunda pankreas kanseri erken yaşta da ortaya çıkabilir (Gloeckler Ries ve ark., 2003). Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla daha yaygın görülmektedir (Tuncer ve ark., 2009; Maisonneuve ve Lowenfels, 2010). Son senelerde yapılan araştırmalarda, kadınlardaki riski de sigaranın 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanımının çoğalması ile birlikte yükselmiştir. 40 yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat yükseldiği yayınlanmıştır. Otuz yaşın altında

oldukça ender görülmektedir (Abeloff ve ark., 2008). ABD’de erkeklerde kadınlara oranla pankreas kanseri görülme oranı %40, Japonya’da %70 daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ölüm oranı ise yıllık erkeklerde; 12.5/100.000, kadınlarda; 9/100.000 olduğu tespit edilmiştir (Lowenfels ve Maisonneuve, 2004).

Çevresel Karsinojenler:

Kimyasal ve fiziksel ajanlardan olan alifatik ve alisiklik hidrokarbon çözeltileri, aromatik amin içeren aromatik hidrokarbon çözeltiler, arsenik, asbest, klorlanmış hidrokarbonlar, organoklorlu insektisitler, dizel maruziyeti, elektromanyetik alanlar, yer tozu, formaldehit, mantar öldürücüler, gaz yağı, demir ve demir bileşikleri, kurşun ve kurşun içeren bileşikler, el yapımı vitroz fiberler, makine yağı, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, silika tozu ve tahta tozunun pankreas kanseri gelişmesinde %12’lik risk fazla olmasına neden oldukları yayınlanmıştır. Ayrıca nikel ve nikel içeren bileşikler ile kadmiyum ve kadmiyum içeren bileşikler %47 oranında pankreas kanseri gelişimine katkıda buldukları belirtilmiştir (Ojajärvi ve ark., 2000).

2.1.5.3. Risk faktörleri

2.1.5.3.1. Herediter risk faktörleri

Pankreas kanseri bazı ailelerde daha çok görülmektedir. Pankreas kanserine sahip olan bireylerin yaklaşık %5-10’unda aile hikayesi bulunmaktadır (Klein, 2001; Olson, 2013). Pankreas kanseri için iki geniş herediter risk kategorisi mevcuttur: hastaların pankreas kanseri (ve sıklıkla diğer maligniteler) açısından risk taşıdığı tanımlanmış sendromlar ve spesifik moleküler temellerin hala tespit edilmediği ailevi pankreas kanserleri.

2.1.5.3.2. Non-herediter kronik pankreatit

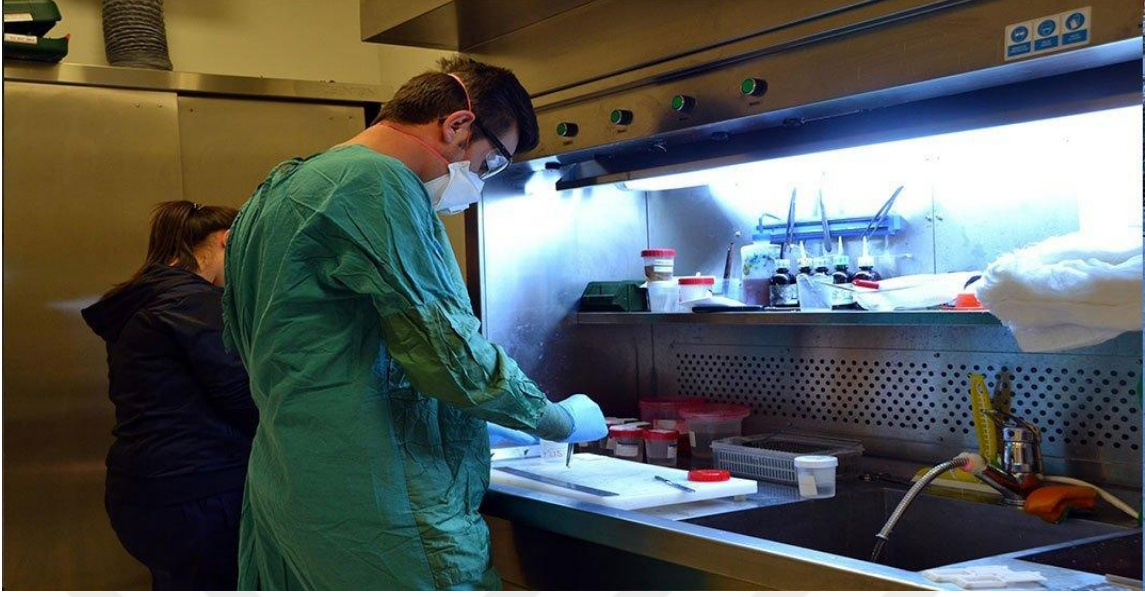
Pankreasın kronik inflamasyonu pankreas kanseri için bir risk etkeni olduğu belirtilmiştir (Lowenfels, 1993; Ekblom, 1994; Duell, 2012; Bang, 2014). Kronik pankreatitten invazif kansere dönüşüme sebep olan sinyalizasyon mekanizması büyük bir oranda bilinmemektedir fakat bu mekanizmalar aydınlatılmaya başlanmıştır (Liou, 2013).

Helikobakter pylori: H.Pylori ve pankreas kanseri arasında da istatistiksel olarak mühim bir ilişki ortaya konulmuştur.

HBV ve HCV Enfeksiyonu: Çeşitli raporlara dayalı HBV ve HCV enfeksiyonu ile pankreas kanseri arasında bir ilişki ortaya konmakla beraber, ortaya çıkan risk seviyesi hepatoselüler kanser riskinden daha düşük olarak tespit edilmiştir (Hassan, 2008; Huang, 2013; Mahale, 2017).

2.1.5.4. Patoloji

Diğer bütün kanserlerde olduğu gibi, pankreatik kanser de temel olarak kanser ile ilişkili genlerde kalıtsal veya kazanılmış olan mutasyonlar nedeniyle oluşan bir hastalık olduğu açıklanmıştır. Pankreatik kanser gelişimi için model: Telomerin kısalması ve K-RAS onkogen mutasyonlarının erken evrelerde, p16 tümör süpresör genin inaktivasyonunun ara evrelerde, p53, SMAD4 ve BRCA2 tümör süpresör genlerin inaktivasyonunun ise geç evrelerde meydana geldiği varsayılmaktadır. Pankreatik kanserlerin yaklaşık %60'ı bezin baş kısmından, %15'i gövde, %5'i de kuyruk kısmından sebeplenmekte olup %20'sinde ise neoplazma tüm organı diffüz olarak tutar ve ortalama 2.5-3.5 cm boyutunda olduğu yayınlanmıştır. Gövde ve kuyruk yerleşimli tümörler daha büyük boyutlarda olabilmektedirler. Pankreas karsinomları sıklıkla sert yıldızlı, gri-beyaz ve sınırları iyi ve güzel seçilmeyen kitleler tipinde olduğu belirtilmiştir. Pankreas başı kanserlerinde yaygınlıkla tipik olarak sarılık görülmektedir. Pankreasın gövde ve kuyruk karsinomları safra yolunu hiç etkilemeyip ayrıca bundan dolayı bir süre sessiz kalmaktadırlar. Pankreas kanserlerinin çoğu duktal adenokarsinomlardır. Kanama ve nekroz yaygın görülmemektedir fakat özellikle büyük boyutlu tümörlerde mikrokistik alanlar bulunabilmektedir.



Şekil 2.9. Patoloji laboratuvarı.

2.1.5.5. Pankreas kanseri ve genetik

Pankreatik kanser olgularında farklı kromozomal değişikliklerin tespit edildiği açıklanmıştır. Bu değişikliklerin içerisinde sıklıkla görülenlerin kromozom 1, 4, 6, 9, 12, 17, 18, 21, Y ve nadir olarak da diğer kromozomal kayıpların olduğu açıklanmıştır. Yapısal anomaliler içerisinde ise translokasyonlar, kırıklar ve amplifikasyonların tespit edildiği açıklanmıştır. Primer ve metastatik lezyonlarda spesifik kromozom kırıkları mevcut olduğu belirtilmiştir. Çalışmaların birçoğu, tümör baskılayıcı genlerin ve onkogenlerin pankreatik kanser vakalarında fazla etkin görevlerinin var olduğunu işaret etmektedirler. Tümör baskılayıcı genler, hücrede proliferasyonu ve programlı hücre ölümünü düzenlemektedir. Bu genlerde oluşan mutasyonlar, hücrenin kontrolsüz proliferasyonuna sebep olmaktadır. Pankreatik kanserde mutasyonu belirlenen mühim tümör baskılayıcı genler CDKN2A/p16/MTS1 (%95), TP53 (%50-75), MADH/SMAD4/DPC4 (%55), Frajil histidin triad geni (FHIT) (%70) ve matriks metalloproteinazların doku inhibitör (TIMP) genidir. Kanser türlerinin birçoğunda var olduğu gibi pankreatik kanserde de p53 gen mahsülü inaktivasyonlarında yaygındır. Kanserlerin birçoğunda olduğu gibi pankreatik kanserin meydana gelmesinde de görev alan mühim onkogenlerden biri de Ras gen takımıdır. Ras gen takımının H-Ras, N-Ras ve K-Ras diye 3 elemanı mevcut olduğu yayınlanmıştır. Pankreatik kanser çalışmalarında, K-Ras onkogen mahsülü ve onun ilgili sinyal yolağı yoğun olarak

çalışılan en mühim konulardan biri olduğu tespit edilmiştir. Pankreatik kanserde H-Ras ve N-Ras gen mutasyonları çok ender tespit edilmesine rağmen, K-Ras gen mutasyonunun %95'lik oranla pankreatik kanserinde tespit edilen en yaygın mutasyon olduğu açıklanmaktadır. Hücrelerde kontrolsüz büyüme ile sonuçlanan genetik değişikliklerin ilerleyici birikimi sonucu kanserler meydana gelmektedir. Moleküler değişiklikler; genomik (DNA), transkriptomik (RNA) ve proteinomik (post-translasyonel protein ekspresyonu) seviyelerde oluşabilmektedir (Ottenhof ve ark., 2009).

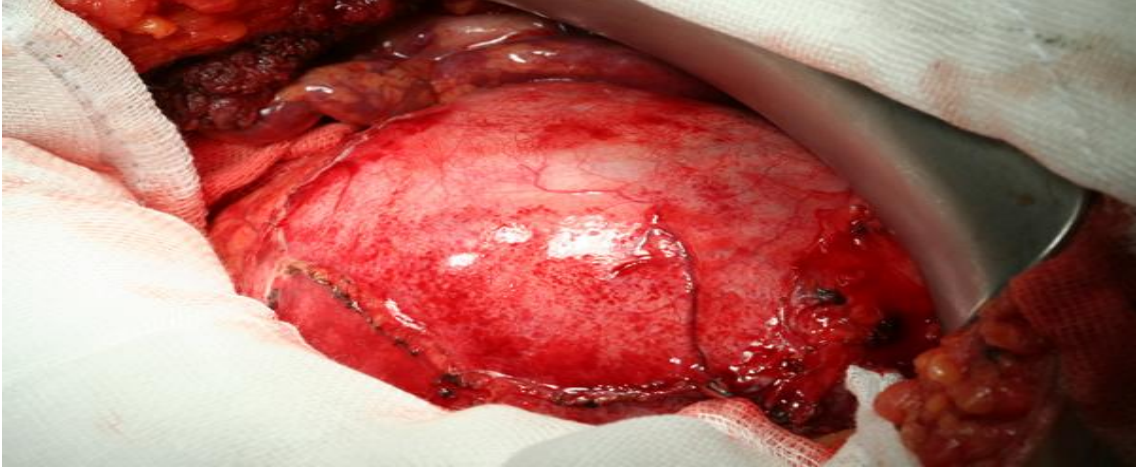
2.1.5.6. Klinik belirtiler

Hastaların birçoğunda klinik belirtiler geç dönemde meydana gelmekten dolayı hastaların ancak %20'si, tanı konulduğunda rezektabl durumdadır. Eğer tümör pankreas başındaysa erken septom verirken distal yerleşimli tümörler çok siliik klinik verir ve ancak çok yayıldıktan sonra fiziki muayene bulguları meydana gelir. Tümörün rezektabl veya unrezektabl olup olmadığına klinik bulgu ve septomlar ipucu verebilmektedir. Kanserin pankreasın baş kesiminde yerleşmesi sebebiyle koledoğa bası yaparak kliniğe çok defa hastalar sarılık şikayetiyle başvururlar. Sarılık ile beraber, karın ağrısı, koyulaşmış idrar, açık renkli gaita, kilo kaybı, kaşıntı, zayıflama ve anoreksi sarılığa eşlik eden diğer bulgulardır. Pankreas baş kesiminde ortaya çıkan tümörler, kolestaz kliniği ile geldiğinden dolayı laboratuvarında direkt olarak hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz düzeylerinde orta derecede, aminotransferazlarda ise az düzeyde bir artış söz konusudur. Normokromik anemi ve hafif hipoalbuminemi, neoplastik sürecin klinik doğasını ve onun nutrisyonel sonucunu yansıtabilir. Burada 26 tipik olarak hepatit göstergeleri negatiftir. Bazı vakalarda amilaz ve lipaz düzeyleri yükselebilir. Protrombin zamanında uzama, ancak derin sarılıklı olan ve yağda eriyen vitaminlerin emilemediği hastalarda söz konusudur. Hastaların 1/3'ünde ağrısız ele gelen safra kesesi bulunur, buna "Courvasier bulgusu" denir. Hastaların çok az kısmında sarılık yoktur. Bu hastalarda kanser pankreasın soluna yerleşmiş olup hastada kemirici epigastrik ağrı ve sırt ağrısına neden olur. Pankreas kanserindeki ağrının sebebi ise: kanserin çölyak ve superior mezenterik pleksusa invazyon yapmasıdır. Ağrı, en fazla düşük yoğunlukta ve künt olup karının üst bölgesinde belli belirsiz bir lokalizasyonda kendini belli eder. İleri evrelerdeki

hastalarda ağrı, sırta lokalize olur. Akut pankreatit ise nadiren ilk başvuru sebebidir. Bu durum pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olarak gelişmekte ve kliniğe akut pankreatit olarak yansımaktadır. Bu sebepten ötürü yaşlı bir hastanın akut pankreatit kliniği ile başvurup da taş ya da alkol kullanımı gibi belirgin bir sebep bulunamazsa pankreas kanseri ihtimali erkenden akla gelmelidir. Pankreas kanseri hastaların küçük bir kısmında mekanik gastroduodenal obstrüksiyona sebep olarak bulantı, kusma gibi ek septomlara da yol açabilmektedir (Demirci ve Gülşen, 2006). Pankreas adenokarsinomlarında en çok bilinen görüş; tümör çevre organlara invazyon ve yayılım gösterene kadar genelde sessiz kalmaktadır. Sarılık, ağrı, iştahsızlık ve kilo verimi pankreas adenokarsinomlarında en yaygın gözlemlenen septomlar olduğu bilinmektedir. Genel olarak ilk ortaya çıkan bulgu ağrıdır. Ağrı ortaya çıktığı zaman, genelde tümör tamamiyle tedavi edilebilecek sınırların ötesine geçmiş bulunmaktadır. Kanserin pankreasın başında bulunan hastaların %70'inde karın ağrısı görülür. Vakaların %50'sinde başvurmaya neden olan septom sarılıktır ve %90 sıklıkta gelişir. Bu yüzden bu hastalar erken sarılık şikayetiyle gelmek yerine, daha çok karın veya sırt ağrısı ile başvurumaktadırlar. Pankreas kanseri olan hastaların %10 kadarında sarılık ortaya çıkmasından 6-12 ay kadar önce glukoz intoleransı meydana gelmektedir. Bu oran literatürde % 6-68 gibi değişik oranlarda yayınlanmıştır (Cascinu ve ark., 2010). Pankreas kanserinde fiziki muayene bulguları da tümörün yerleşim yerine, boyutuna ve yayılım derecesine göre değişiklikler göstermektedir. Küçük tümörler palpasyonla ele gelmezken, büyük tümörler epigastrik bölgede gözle görülür bir şekilde bombelik meydana getirebilirler.

2.1.5.7. Tanı

Tanı; laboratuvar incelemeleri, görüntüleme yöntemleri ve patolojik incelemeler ile tespit edilir. Tanıda en mühim problem: tanı yöntemlerinin hiçbirisinde 2 cm.'den küçük vakaları yüksek sensitive ve spesifite ile tespit edememesidir.



Şekil 2.10. Pankreasın farklı bir görüntüsü.

2.1.5.7.1. Laboratuvar incelemeleri

Rutin laboratuvar incelemeleri arasında en yaygın saptananlar; alkale fosfataz yüksekliği (%80), AST yüksekliği (%60) ve bilirubin yükselmesidir (%50). Pankreas kanseri tanısında en faydalı tümör belirleyicisinin de CA19-9 olduğu rahatlıkla söylenebilir. Fakat erken tanıda yararlı olmayıp tarama testi olarak değersizdir. CEA, CA-125, pankreatik onkofetal antijen, ribonükleaz, elastaz gibi diğer tümör işaretleyicilerinin erken tanı ve takipte henüz faydası gösterilememiştir (İliçin ve ark., 1996). Protrombin zamanında uzama sadece derin sarılıklı olan ve yağda erimesi gereken vitaminlerin emilemediği hastalarda söz konusudur (Demirci ve Gülşen, 2006). Pankreas kanseri için toplum tarama testi niteliğinde bir laboratuvar yöntemi mevcut değildir. En çok kabul gören MUC 1 proteininin siyalize Lewis antijeni olan belirleyici; CA 19-9'dur (Buxbaum ve Eloubeidi, 2010). CA 19-9 serum düzeyleri, pankreas kanserinin cerrahi olarak çıkarılabilmesi ,uzun dönem prognoz ile alakalıdır (Goggins ve ark., 2007). Tümörün cerrahi olarak çıkarılabilir hastalığı olan hastalarda, yüksek CA 19-9 seviyeleri, radyolojik olarak görüntülenemeyen gizli / metastatik hastalık varlığını tahmin etmede de yardımcı olabilir (Fujioka ve ark., 2007).



Şekil 2.11. Patoloji laboratuvarından farklı bir resim.

2.1.5.7.2. Görüntüleme yöntemleri

Günümüzde pankreas patolojilerinin tanımlanmasında en yaygın kullanılan metodlar bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografidir. Her iki metotla da 2 cm.'ye kadar ve bazen de daha küçük tümörler tanımlanabilir. Fakat genelde rezeke edilebilir durumda olan küçük tümörler tanınmazlar. Her iki metodun kendilerine özgü avantajları var olup birlikte kullanılmaları uygun olur.

1) Ultrasonografi (USG):

Sarılık veya karın ağrısına yaklaşımda ilk görüntüleme metodu olarak çok faydalıdır. Avantajı, maliyetinin düşük ve non invazif olmasıdır. Barsakgazlarından etkilenmesi ve yapan kişinin tecrübesine bağlı olması dezavantajıdır. Ultrasonografinin pankreas tümörlerini tanımlaması %50-70 olarak açıklanmaktadır. %75 sensitivite, %85 spesifitesi mevcuttur. Karaciğer metastazlarının tespit edilmesinde iyidir (Dewitt ve ark., 2006). USG'de normal pankreatik parankimal paternin kaybolduğu görülür. Lezyon, pankreasın ekodansitesinde lokal farklılık olarak izlenir. Kitle, pankreas ve karaciğere oranla daha daha hipoekoiktir. Sınırları irregüler hale gelir ve pankreasın boyutları yükselebilir (Sandra ve ark., 2006). USG, safra taşının varlığını araştırmak ve biliyer dilatasyonu doğrulamak açısından kullanışlıdır. Karaciğer metastazlarının tespit edilmesinde çok iyidir fakat evrelemede hassas değildir. Tipik bulgular ise; düşük ekojeniteli kitle, pankreas ve/veya koledok kanalında genişlemedir (Dewitt ve ark., 2006).

2) Bilgisayarlı tomografi (BT):

Yaygın olup ve en iyi bilgiyi veren BT'dir, BT hem oral hem de IV kontrast

verilerek ve ince kesitler alınarak yapılırsa daha çok bilgi alınır. Pankreas kanserinin BT bulguları şu şekilde sıralanabilir: Fokal kitle, komşu organa yayılım, bölgesel lenfadenopati, safra ve/veya pankreas kanalında genişleme, pankreasta atrofi/pankreatit, postoperatif psödokist, damar invazyonu ve metastazlardır. BT tümörün rezektabl olmadığını %95'e varan bir doğruluk oranı ile söyleyebilir; buna karşılık BT'de rezektabl görünen pankreas tümörlerinin yaklaşık üçte birinin ameliyatta rezektabl olmadığı da görülebilir. Genel olarak özellikle tıkanma sarılığı bulunan hastalarda USG ve BT ile yeterli derecede bilgi alınır; tıkanma sarılığının varlığı seviye ve tabiatı büyük oranda anlaşılır. Bu konuda MR'ın BT'ye nazaran bir üstünlüğü söylenememiştir. Ancak BT'de 2 cm'den küçük lezyonlar genellikle gösterilemez (Perek, 2002). Bilgisayarlı Tomografinin (BT) pankreas kanseri tanısında %80 kadar oranında sensitivitesi, %65 oranında da spesifitesi mevcuttur. BT'de pankreas duktal adenokarsinomlar genellikle hipoatenüe, sınırları net olmayan kitleler olarak tespit edilirler. Erken bulgular son derece zayıf olabilir ve daha küçük boyutlu tümörler, normal pankreas parankimine göre izoatenüasyon göstererek tespit edilmelerini imkansız olmasa bile çok zor hale getirirler (Yoon, 2011). Yapılmış olan bir çalışmada, pankreas kanserinin histolojik tanısından 2 ila 6 ay veya 6 ila 18 ay öncesinde alınan 62 BT taramasının sadece yarısı, retrospektif inceleme sonrası pankreas kanseri yönünden kesin veya şüpheli olarak yorumlanmıştır (Gangi, 2004).



Şekil 2.12. Tomografi.

3) Manyetik rezonans (MR) ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP):

MR'ın pankreas kanserinin üzerindeki tanı ve evrelemedeki rolü net değildir. Bir takım çalışmalarda tümör rezektabilitesini göstermede MR'ın BT'ye bir üstünlüğünün olmadığı tespit edilmiştir. Yüksek hızlı MR'ın evreleme ve rezektabilite değerlendirmesinde BT'ye üstün olduğunu açıklayan yayınlar mevcuttur (Megibow ve ark., 1995; Semelka ve ark., 1996; Hochwald ve ark., 1999). MR görüntülemesinde güncel gelişmeler sayesinde pankreas tümörlerinde bu modalitenin kullanımında artış olmuştur ve farklı güncel çalışmalarda BT'ye rakip olabilecek sonuçlar elde edilmiştir (Lee, 2010).

MRCP invaziv olmayan bir yöntemdir. Pankreatik ve bilier tıkanmaların tanısı değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır ve tahmini olarak tanısı amaçlı ERCP'nin yerine geçecektir. MRCP'nin ERCP'ye göre dezavantajı, belirtilen patolojiden biyopsi alınamaması ve gerektiği zamanda safra yollarını drene etmek için stent yerleştirilememesidir (Adamek ve ark., 2000).

4) Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP):

ERCP; BT yoluyla net bir şekilde focal görüntü alınamayacak durumda olan şüpheli (taş?) olgularda, kronik pankreatit ile ayırıcı tanı gerekiyorsa, pankreatografi ya da sitolojik inceleme için, periampuller tümör kuşkusu varsa biyopsi için, endoskopik stent yerleştirmek için yapılması gerekir. Sarılıklı hastalarda preoperatif safra drenajı tartışmalı bir konudur. Fakat derhal ameliyatın sakıncalı olduğu, ileri derecede malnütrisyonlu, sepsisli, çözülebilecek medikal sorunları olan hastalarda, özellikle internal transpapiller drenaj safrayı bağırsağa akıtacağı için bakteriyel translokasyonu da engelleyerek perioperatif septik komplikasyonların önüne geçebilir (Perek, 2002).

5) Pozitron emisyon tomografisi (PET):

PET yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu işlemin temeli kanser hücrelerinde yükselmiş glikoz metabolizmasına dayanır. PET'in pankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya USG'den daha güvenilir olduğunu gösteren yayınlar açıklanmıştır. Bu metodun lenf nodu metastazlarını göstermede ve pankreas kanserini kronik pankreatitten ayırt etmede BT'den daha güvenilir olduğu da yayınlanmıştır (Berberat ve ark., 1999). PET, tümörlere dair morfolojik bilgidan çok metabolik bilgiler sağlayan ve invazif olmayan bir görüntüleme aracıdır. Bu tanısı

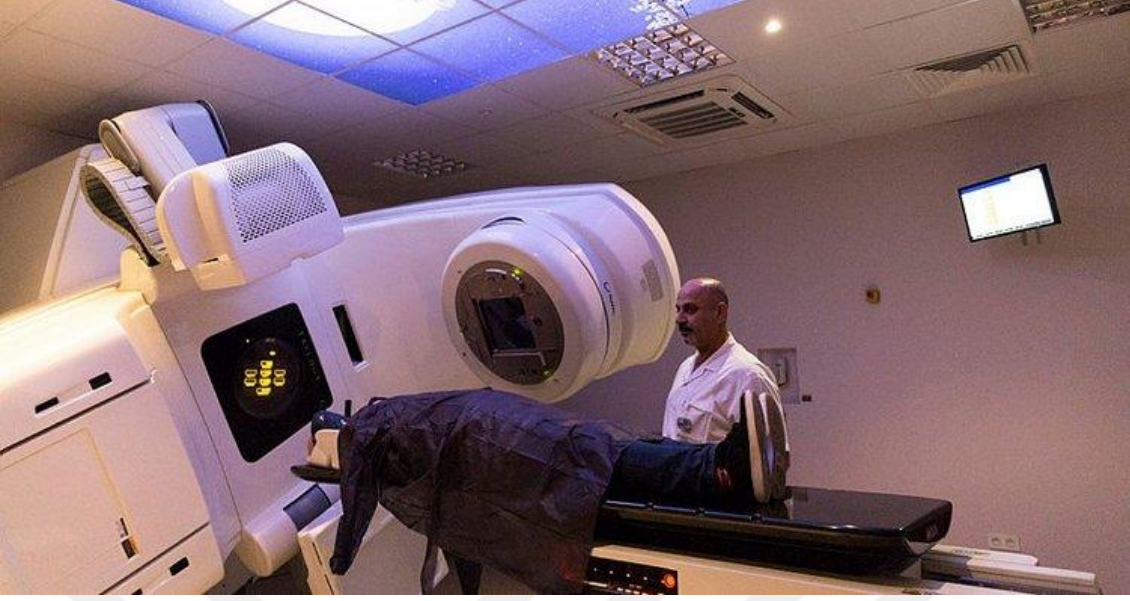
yöntem, tümör hücrelerinin normal pankreas parankiminden çok daha fazla glukoz tüketiyor olması esasına dayanmaktadır. Normal pankreas parankimi PET tarama vasıtasıyla genellikle görüntülenemez, bunun tersine pankreas kanseri, pankreas yatağında “uptake”i yükselmiş fokal bir alan olarak meydana gelir.

6) Endoskopik ultrasonografi (EUS):

1990’ların başından bugüne kadar EUS, pankreas kanseri tanısı için en tutarlı tek test olma özelliği taşımıştır (Soriano, 2004). Farklı çalışmalarda, pankreas kitlelerinin tespit edilmesinde EUS’un BT’ye göre daha yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır. EUS’un damar invazyonu, küçük tümörlerin tespiti ve evrelendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Portal ve mezenterik vene invazyonun tespiti, tümörün çıkarılabilirliğine, pankreas çevresindeki lenf nodlarının tespit edilmesinde ve hastanın ameliyat endikasyonunun olup olmadığına karar vermede önemlidir. EUS, lokal evreleme ve pankreatik adenokarsinomların doku doğrulamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Endoskopik ultrasonografi ile tespit edilen tümörlerden ve lenf nodlarından ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması mümkün olmaktadır, bu durum da histolojik tanıyı koymamızı basitleştirir. Pankreasın kistik lezyonlarının aspire edilerek drenajını mümkün kılar. Pahalı olması, sedasyon gerektirmesi ve ileri derecede uygulayan kişinin tecrübesine bağlı olması endoskopik ultrasonografinin rutin kullanılmasını sınırlayan etkenlerdir (Midwinter ve ark., 1999; Tomazic, 2000). Pankreas kanserinin kronik pankreatitten ayırıcı tanısı da faydalıdır. Dezavantajları; pahalı olması ve sıklıkla kullanımda olmamalarıdır. Şüpheli vakalarda ve evrelendirmede yararlıdır ayrıca sıklaştığında en önemli tanı yöntemi olmaya adaydır. Sensitivitesi %90 üzerindedir ve %95 spesifiteye sahiptir.

7) Anjiyografi:

Anjiyografi, selektif çölia ya da superior mezenterik arter anjiyografisi tarzında yapılır ve bunun hakkında özellikle venöz fazı bilgi verir. Anjiyografi; BT yoluyla rezektabilitenin şüpheli olduğu vakalarda, daha önce ayrı bölgeden ameliyat geçirmiş olanlarda, damarların durumu hakkında ve daha çok sağlıklı bilgi edinilmek istenen kritik sağlıklı hastalarda, damar rezeksiyonu düşünülüyorsa buna hazırlık açısından yapılmalıdır. Anjiyografi günümüzde rutin olarak preoperatif yapılmamaktadır (Perek, 2002).



Şekil 2.13. Radyoterapi.

8) Serum tümör belirteçleri:

Pankreatik kanser için çok farklı tümör belirteçleri tavsiye edilmiştir, fakat şu anda herhangi bir pratik faydalığa sahip tek serum olan CA 19-9 mevcuttur. Tarama için uygun olmamasına karşın, bu belirteç, tanı, prognoz ve tedavinin izlenmesi için pankreatik kanserde önemli bir yardımcıdır. Pankreas kanserinin teşhisinde CA 19-9'un duyarlılığı ve özgüllüğü kullanılan eşik değer setine bağlı olarak farklılık göstermektedir.

2.1.5.7.3. Aspirasyon sitolojisi

Pankreas biyopsisi gerektiği zamanlarda; perkütan veya endoskopik yaklaşımla alınabilmektedir. BT eşliğinde pankreastan peruktan yoluyla biyopsi alma işlemi yaklaşık 20 senedir güvenle uygulanmaktadır. Bu işlemin duyarlılığı yaklaşık olarak neredeyse %57-96 civarındadır. Son çalışmalarda EUS eşliğinde yapılan sitolojilerin de çıkan sonuçların olduğu görülmüştür. Perkütan biyopsinin kanama, pankreatit, fistül, apse ve ölüm gibi komplikasyonları ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca biyopsi süresince, tümörün traktus boyunca yayılması tahmini de söz konusudur. Bu yüzden biyopsi gerektiği zamanlarda; sıklıkla EUS ile ince iğne aspirasyonu tercih edilmektedir. Pankreasın başında kitle olan ve obstrüktif sarılığı mevcut olan hastalarda preoperatif veya intraoperatif biyopsi almanın gerek olmadığına dair görüşler mevcuttur. Çünkü

biyopsi pozitif de çıksa negatif de çıksa eksplorasyon ve rezeksiyon tavsiye edilmektedir. Ancak major pankreatik rezeksiyonun mümkün olmadığı veya endike olmadığı durumlarda pankreas biyopsisi veya karaciğer ve subkutan lenf nodu gibi uzak metastazlardan biyopsi yapmanın yararı mevcuttur. Çünkü böyle durumlar palyatif kemoradyasyon tedavisi veya tek başına kemoterapi için aday olabilirler. Ayrıca preoperatif neoadjuvan protokol alacak hastalarda adenokarsinomun doku tanısı olması gerekmektedir. Yine klinik başvuru şekli görüntüleme yöntemleri ile pankreas kanseri tanısı şüpheli olan durumlarda biyopsi düşünülebilir. İnce iğne aspirasyon ayrıca adenokarsinom ile lenfoma olgularının ayırt edilmesini de mümkün kılar. Pankreatik lenfoma olguları, unrezektabl olsalar dahi oldukça yüksek kür şansına sahip olduklarından dolayı bu ayırım önem arz etmektedir. Tekrarlanan ince iğne biyopsilerine karşın negatif sonuç çıkan hastalarda malignite hemen ekarte edilmemeli ve küçük tümörlerin ıskalanabileceği sürekli hatırlanmalıdır (Demirci ve Gülşen, 2006).

2.1.5.8. Tedavi Yöntemleri

Birçok hastanın tedavisinde cerrahi müdahale, isterse mümkün olsun isterse olmasın kemoterapi ve daha az yaygınlıkta radyoterapi, tavsiye edilmektedir.

Pankreas kanserinin yönetimi; onkolojinin çeşitli yönleriyle ilgilenen uzmanlardan oluşan multidisipliner bir takım tarafından gerçekleştirilmelidir ve bu yüzden bu hastalar büyük merkezlere sevk edilmelidir (Wolfgang, 2013; Ryan, 2014). Cerrahi rezeksiyon tavsiyesi farklı etkenlere bağımlı olabilmektedir ve bu faktörler arasında venöz veya arteriyel kan damarlarına lokal anatomik yakınlığın ya da bu yapıların tutumunun kesin miktarı (Ryan, 2014), cerrahi uzmanlık seviyesi ve post-operatif iyileşme süreci bulunmaktadır (Mollberg, 2011; Gurusamy, 2014). Hastanın yaşı tek başına operasyona engel olmaksızın, majör bir operasyon için genel performans durumlarının yeterli seviyede olması gerekmektedir (Bond-Smith, 2012). Tümör ve damarlar arasında bariyer oluşturan net bir tabaka ya da yağ düzleminin varlığı ya da yokluğu da değerlendirilen mühim özelliklerdendir (Wolfgang ve ark., 2013). Operasyonlar başarıya ulaştığı zaman da, bir patolog tarafından mikroskopik olarak değerlendirildiğinde kanser hücreleri yaygın olarak çıkarılan doku marjiniinde tespit edilebilmektedir ki bu durum da kanserin tam olarak ortadan kaldırılamadığının bir göstergesidir (Ryan, 2014). Bunun ötesinde, kanser kök hücreleri genellikle

mikroskobik olarak bile tespit edilememektedirler ve bu hücrelerin varlığı halinde kanser gelişmeye ve yayılım göstermeye devam eder (Tanase, 2014; Zhan, 2015). Bu sebeplerden dolayı operasyonun sonucu hakkında net bir fikre sahip olmak için tanısallaparakoskopik işlemler uygulanabilir (Allen, 2013). Pankreas başında bulunan kanserler için küratif cerrahi tedaviler arasında en yaygın uygulanan işlem Whipple prosedürüdür. Bu işlem, pankreas başının ve duodenum yayının beraber çıkarıldığı (pankreatoduodenektomi) majör bir operasyondur. Pankreasın kuyruk kesimindeki kanserler yaygın olarak dalak rezeksiyonu da gerektiren, distal pankreatektomi olarak bilinen bir prosedür uygulanarak rezeke edilebilir (Ryan, 2014; Wolfgang, 2014). Pankreas kanseri tedavisi, hastanın semptomları, performans durumu, kanserin histolojik sınıflaması, hastalık evresi ve komplikasyon varlığı gibi farklı etkenlere göre değişmektedir. Pankreas adenokarsinomu tanısı konmuş hastaların çoğunda, tanı konduğunda metastatiktir ve ne yazık ki metastatik pankreas kanseri hızla progresyon göstererek ortalama 6 ayda ölümle sonuçlanan bir hastalıktır (Borgida ve ark., 2011).

Pankreas kanserinin erken teşhisindeki sıkıntı;

1. Tümörün biyolojisinin yeteri kadar anlaşılmamış olması,
2. Tümörün oluşumuna sebep olan faktörlerin anlaşılmamış olması,
3. Yüksek riskli hastalarda pankreas kanseri tanısı koymak için görüntüleme yöntemlerinin yetersiz olmasıdır (Pezzilli ve ark., 2010).

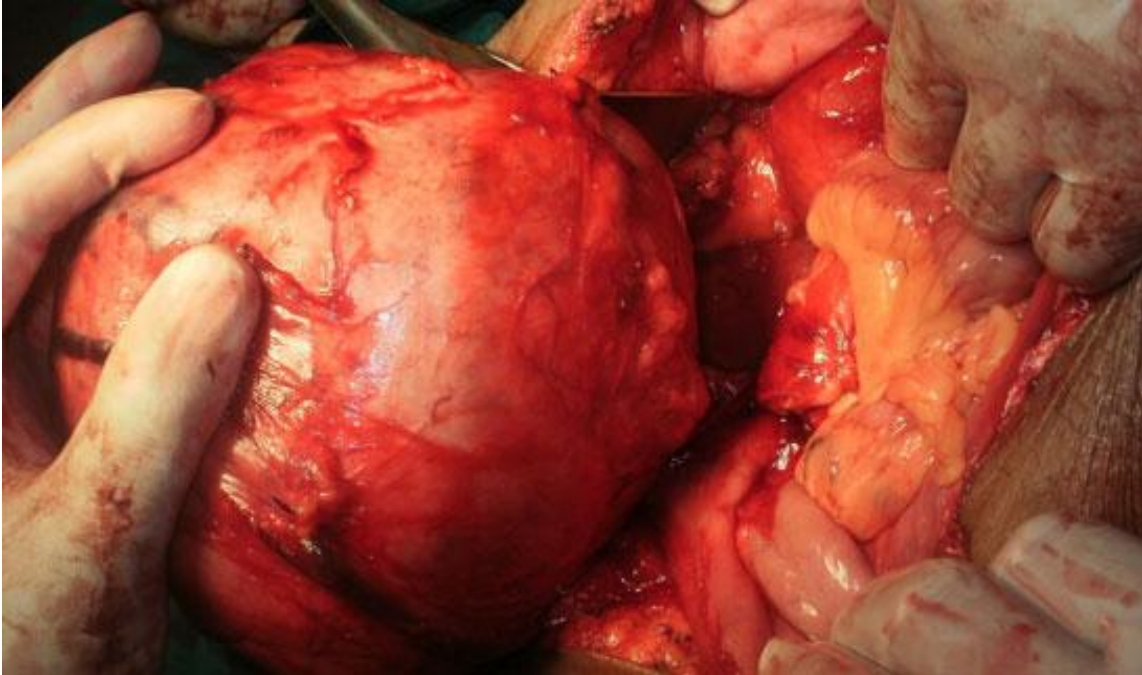
2.1.5.8.1. Cerrahi tedavi

Pankreas kanserinde uygulanan rezeksiyonları dört grupta toplayabiliriz:

- 1- Standart pankreatikoduodenektomi (PD) Whipple ameliyatı
- 2- Radikal PD-Regional pankreatektomi
- 3- Total pankreatektomi
- 4- Distal pankreatektomi

Klasik whipple ameliyatı; Temel olarak portal venin sağ tarafında kalan pankreas, bununla birlikte anatomik bütünlük gösteren duodenum, antrum, koledok kanalı, safra kesesi ve gerekli olan lenf bezleri rezeke edilerek uygun rekonstrüksiyonun gerçekleştirilmesini kapsar. Whipple ameliyatının mortalitesi son yıllarda %5'in altına düşmüştür. Ancak perioperatif mortaliteyi etkileyen başlıca etkenin, bu operasyonda özelleşmiş deneyimli cerrahi ekibi ve belli sayıda yıllık operasyon sayısının olduğu

günümüzde kabul edilen bir gerçektir. Gövde ve kuyruk tümörlerinde hastalığın geç tanımlanmasından dolayı operasyona uygun hasta neredeyse hiç yoktur. Pankreas kanserlerinin sadece %15-20'si rezeke edilebilir haldeyken tespit edilirler. Standart ameliyat tipi olarak pankreatikoduodenektomi (Whipple operasyonu; pankreas başı, duodenum, distal koledok, safra kesesi, lokal lenf nodları ve peripankreatik doku ile mide antrumu olabilir de olmayabilir de) çıkarılması uygulanır. Bu sadece pankreas başındaki tümörler için mümkündür. Operasyonun mortalitesi deneyimli merkezlerde %1-3 gibi düşük orandadır. Bunlardan en sık uygulananı standart Whipple ameliyatıdır. Klasik Whipple'in pankreas başı kanseri için tercih edilmesi gerektiğini destekleyenler olduğu gibi, pilyor koruyucu rezeksiyon ile pankreas kanserinde %20'lik 5 yıllık sağ kalımı elde edenler de vardır. Total Pankreatektominin (TP) Avantajları: Multisentrik kanserler ortadan kalkar, kanserin distal pankreasa direkt, intraduktal ve lenfatik permeasyon ile yayılımı ortadan kalkar, pankreasın ve regional lenf ganglionlarının daha genişleyen blok rezeksiyonu sağlanır. Pankreatikojejunal anastomozdan kurtulmuş olur ve mortalite azalmamıştır fakat pankreas başı kanserinde TP'nin bir sağ kalımı faydası görülmemiştir. Ek olarak ortaya çıkan kalıcı Diabetes mellitus ile uğraşmak zorunda kalınmıştır. Bu sebeplerle TP rezeksiyon sınırında kanser bulunan veya gross multisentrik tümörler için yapılmaktadır.



Şekil 2.14. Pankreasin farklı bir görüntüsü.

2.1.5.8.2. Palyatif tedaviler

Palyatif tedaviler en mühim olanıdır. Palyatif bakım, kanser gibi ciddi hastalıklar sebebiyle meydana gelen septomların tedavisine ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine odaklanan tıbbi bakımdır (American Cancer Society, 2014). Pankreas adenokarsinom tanısı genelde ileri evrelerde konulabildiğinden, semptomatik tedavi olarak palyatif bakım yaygın olarak mümkün olan tek tedavi biçimidir (Buanes, 2014). Palyatif bakım, pankreas kanseri teşhisi ile yaygın olarak ortaya çıkan depresyon tedavisinde de yararlı olabilmektedir (Wolfgang, 2013). Mide boşalmasında gecikme, sık karşılaşılan önemli bir sıkıntıdır. Bu sıkıntının çözümü için nazogastrik aspirasyon ve gastrik asidi azaltan proton pompa inhibitörleri veya H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların verilmesi gibi farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır (Bond-Smith, 2012).

Ağrı tedavisi; Basamak tedavisi uygulanır. Parasetamol, NSAİ ilaçlar, trisiklik antidepressanlar ve morfin türevleri kullanılmasında sakınca yoktur. Eğer ilaç tedavisi yeterli gelmiyorsa perkütan çölyak ganglion blokajı (40 ml %5 fenol veya 2 ml %50 alkol ile ameliyatta aortun her iki yanına yapılır) denenmesinde yarar vardır. Operasyona uygun olmayan hastaların tümü ve cerrahi rezeksiyon geçiren hastaların önemli bir kısmı zaman içinde palyatif tedaviye gereksinim duyar. Ağrı tedavisinde temel olarak ağrının gelmesini daha beklemeden tüm günü kapsayacak şekilde düzenli ilaç verilmelidir.

Sarılık, tercih edilen metod endoskopik stent uygulamasıdır. Tartışmalı noktalardan birisi de plastik veya metal stent tercihi olduğu gözlenmiştir. Genel itibariyle 3 aydan daha kısa yaşam beklenenlerde, plastik stent yeterli olabilmektedir. Uzun yaşam beklentisi olanlarda metal stent daha iyidir fakat metalik ya da plastik bütün stentlerde zaman içinde tıkanma sonucu yeniden endoskopik girişimler yapılması gerekebilir. Stent tedavisi kısa dönem komplikasyonlar yönünden ve büyük tümör kitlesi olanlarda daha iyidir fakat küçük tümörü olup, nisbeten uzun sağ kalım beklenen genç hastalarda cerrahi tedavi diğer bir seçenektir. Endoskopik girişiminin mümkün olmadığı Whipple operasyonu sonrasında gelişen tıkanma sarılıklarında, perkütan radyolojik stentlemeler en önemli seçenek olduğu belirtilmiştir. Kilo kaybı, çeşitli nedenlere bağlıdır ve tedaviye dirençli, yaygın görülen bir sorundur. Anoreksi, sindirim bozukluğu ve kaşeksi kilo kaybı yönünden mühim etkenlerdir. Pankreas enzimleri ve iştah arttırıcılar, kaşeksi için balık yağlarının vs. faydalı olabileceği belirtilmiştir.

2.1.5.8.3. Kemoterapi

Cerrahi sonrası hasta yeterince uyumlu ise, bir-iki aylık bir toparlanma periyodu sonrası gemsitabin veya 5-FU ile adjuvan kemoterapi tavsiye edilebilmektedir (Vincent, 2011; Seufferlein, 2012). Küratif cerrahi için uygun olmayan hastalarda kemoterapi, sağ kalım süresini uzatmak veya kalitesini artırmak amacıyla verilebilir (Wolfgang, 2013). Cerrahi öncesi vakalarda, kanser hücrelerini daha küçük seviyeye getirebilmek için neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi kullanılabilir. Bu vakalar dışındakilerde cerrahiye geciktirmek için neoadjuvan tedavi tartışmalı olarak görülmektedir (Vincent, 2011; Wolfgang, 2013; Heinemann, 2013). Gemcitabin, metastatik ya da tekrarlamış pankreas kanserli hastaların palyatif tedavisi için 10 seneden daha fazla süredir kullanılmaktadır. Gemcitabin, 5-FU ya üstünlüğü ispatlanması sebebiyle 1997'den beri metastatik pankreas kanseri için kullanılan standart tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir.



Şekil 2.15. Kemoterapi ilacı hazırlığı.

2.1.5.8.4. Radyoterapi

Radyoterapinin potansiyel küratif cerrahi sonrası bir adjuvan tedavi olarak rolü 1980'lerden beri tartışmalı olduğu görülmüştür (Wolfgang, 2013). Avrupa Medikal Onkoloji Derneği, adjuvan radyoterapinin sadece klinik deneylere alınan hastalarda kullanılmasını tavsiye etmektedir (Seufferlein, 2012). Birçok klinik çalışmada,

1980'lerden beri farklı tedavi kombinasyonları test edilmiş, ancak radyoterapinin bir tedavi seçeneği olması kesin olarak çözümlenememiştir (Vincent, 2011; Wolfgang, 2013). Radyoterapi, bir tümörün rezektabl bir duruma indirgenmesi için tedavinin bir parçasını meydana getirebilir, fakat klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu için, rezektabl olmayan tümörlerde kullanımı tartışmalı olduğu belirtilmiştir. 2013 senesinde yapılan bir deneyin ön sonuçları, radyoterapinin lokal ileri tümörlerde kullanımı konusundaki beklentileri de zayıflatmıştır (Ryan, 2014). Rezeksiyon şansı olmayan fakat lokalize olan pankreas kanserli hastalarda faydalı olduğu gözlenmiştir (Pezzilli ve ark., 2010). Operasyon sonrasında RT 40 Gy split kursa (1,8-2 Gy /gün) başlanır ve tedavinin ilk üç günü 5-FU 500 mg/m² bolus, RT süresince her dört haftada bir üç gün süreyle verilmektedir.

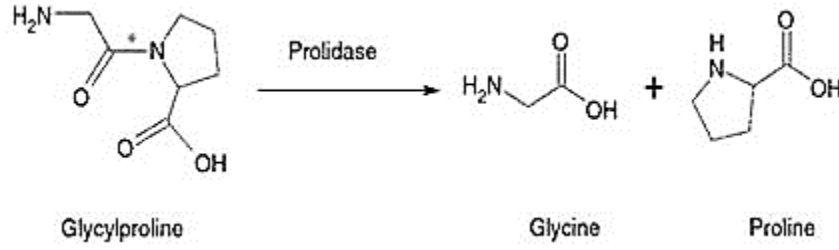
2.1.5.9. Prognoz

Tümörün histolojik formu, diferansiyasyonu, lokal yayılımı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, bölgesel lenf nodu metastazının olması, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, prognozu etkilediği bildirilmiştir (Sierzega ve ark., 2006; Washington ve ark., 2009). Hastaların %80'inden fazlası lokal damarsal invazyon veya uzak metastaz sebebiyle küratif tedavi şansını kaybetmektedir. Bu yüzden hastaların hayatta kalma süresini uzatmak, septom palyasyonu sağlamak ve yaşam kalitesini arttırmak amacıyla kemoterapi uygulanmaktadır. Metastatik pankreas kanserinin tedavisinde kemoterapi, semptom palyasyonu ve sağ kalım avantajını mümkün kılmaktadır. Pankreas kanseri için alkol, direkt bir risk etkeni olarak düşünülmemektedir (Go ve ark., 2005; Welsh ve ark., 2006). Bununla birlikte, kronik alkol tüketimi pankreatite sebep olurken fazla alkol tüketimi diyabete sebep olduğu görülmüştür. Pankreas kanseri ile Diyabetes Mellitus arasındaki ilişki karışıktır. Pankreatik kanserle ilgili gözlemsel araştırmalar, yüksek insülin konsantrasyonları, glikoz intoleransı ve insülin direncinin karsinogenezisin meydana gelmesinde rol oynadığı görülmüştür (Kaaks ve Lukanova, 2001). MayoKlinik'te yapılmış olan bir çalışmada tümörün sebep olduğu diyabet tanısından 24 ay önce plazmada glukoz artışı olduğu görülmüştür. Bu aynı zamanda, erken teşhisin bir belirtisi de olabilmektedir (Lee ve ark., 2011). Epidemiyolojik bir araştırma olan 'PURE' çalışmasının sonuçlarına göre, Türkiye'de 35-70 yaş arası bireylerin %14,7'sinde Diyabetes Mellitus tespit edilmiştir. Özellikle akdeniz kuşağında

zeytinyağlı beslenme alışkanlıkları olan kişilerde, koroner kalp hastalığı ve kanser çeşitleri daha az görülmektedir. Kalapothaki V. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, zeytinyağı kullanımı ile pankreas kanseri oluşumu arasında ters orantı bulunduğu rapor edilmiştir (Kalapothaki ve ark., 1993). İtalya'da, 1983-1992 yılları arasında yapılmış olan vaka kontrollü bir çalışmada, pankreas kanseri oluşum riski ve zeytinyağı tüketimi arasında ters orantı olduğu gözlenmiştir. (La Vecchia C, 1997; Soler ve ark., 1998). Yüksek sıcaklıkta yapılan yemekler (ızgaralar) heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonların oluşmasına neden olurlar ve bunlar da kanser oluşumuna neden olmaktadır (Larsson ve ark., 2006). Yapılan olgu kontrol araştırmasında kırmızı et ızgarada yapıldığı zaman pankreas kanseri riskinde yükselme saptanmış bu da istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Kızartılmış et yenmesiyle beraber pankreas kanseri riskinde yükselme saptanmış fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Ji ve ark., 1995; Ghadirian ve ark., 1995). Meyve ve sebzeler, kanserden koruyucu içerikleri bakımından zengin olduğundan dolayı bunların tüketimleri pankreas kanserinden korunmada mühim olduğu belirtilmiştir (Lampe, 1999). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, pankreas kanseri oluşma riski ile meyve-sebze tüketimi arasında çoğu zaman ters bağlantı bulunmuştur (International Agency for Research on Cancer, 2003; Inoue-Choi ve ark., 2011). Haftada 14 öğünden fazla meyve tüketiminin pankreas kanseri riskini %50 düşürdüğü bulunmuştur (Laura ve ark., 2009). Yoğurdun; bağırsak florasını olumlu yönde güçlendirerek kanserlerin birçoğundan koruyucu bir yiyecek olduğu kabul edilmektedir. Bakalinsky AT ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, yoğurdun antimutajenik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Bakalinsky ve ark., 1996). Yoğurdun ayrıca immun sistemini aktifleştirerek antitümöral etki gösterdiği belirtilmiştir (Meydani ve Ha., 2000). Yoğurt bakterilerinin nitrat reduktaz aktivitesini gösterdiği açıklanmıştır (Dodds ve Collins-Thompson, 1984). Yoğurt bakterileri, nitrit konsantrasyonlarını düşürebilir ve bu yolla karsinojenik bileşiklerin ve nitrozaminlerin oluşumunu engelleyebildiklerini gözlenmiştir (Goldin ve ark., 1977). Carcinoembryonic antigen (CEA), daha çok gastrointestinal maligniteler için kullanılan bir tümör markerıdır. Bu marker, CA 19-9 bulunmasından önce 1970-1980 senelerinde pankreas kanseri tanısında kullanılmaktaydı. Halen CEA, kolorektal kanseri prognozunun tahmin edilmesinde ve nüks saptanmasında standart bir tümör markerı olarak kullanılmaktadır ayrıca GiS kanserlerinde de artmakta olduğu gözlenmiştir.

(Carriquiry ve Pineyro, 1999). Trikudanathan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, pankreas adenokarsinomunda CEA ve CA 19-9 yüksekliği %70 oranında olduğu açıklanmıştır (Trikudanathan ve Dasanu,2010). Tedavi edilmemiş pankreas kanseri olgularında sağ kalım sonuçları kötüdür ve tüm evreleri ele alındığında ortalama 1 yıllık sağ kalım oranı %19 iken, 5 yıllık sağ kalım oranı %4 olduğu tespit edilmiştir. Pankreas kanserlerinin çoğunluğu (%80) tanı anında metastatiktir. Cerrahi sınırlarında tümör olmayan ve lenf nodu tutumu olmayan olgularda en iyi kür şansı tanıyan yaklaşım cerrahi rezeksiyondur ve 5 senelik sağ kalım oranı uzmanlaşmış bir merkezde %40'a kadar yükselebilmektedir. Çoğu olguda hastalık lokal ileri ya da metastatik olduğundan dolayı sadece %10-15 olgu rezeksiyona uygundur ve cerrahi ile ortalama sağkalım 13-18 ay olduğu gözlenmiştir. Küratif cerrahi şansı olmayan hastaların sağ kalım sürecini uzatmak, septom palyasyonu sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla kemoterapi yapılmaktadır. Kemoterapi yapılan hastalarda sağ kalım lokal ileri, rezeke olmayan hastalarda 8-12 ay arasında değişirken, metastatik pankreas kanserli hastalarda sağ kalım 3-6 ay arasında olduğu gözlenmiştir. Pankreas kanseri; tedavisi zor olan ve mortalite oranları insidansına eşit olan bir hastalıktır. Hastaların %90'ı tanı konduğunda anrezektabl ve bunların da %40- 50'si lokal ileri evrede oldukları belirlenmiş ve ortalama yaşam süresi 6-10 ay olup, metastatik hastalık için belirtilen yaşam süresi yaklaşık 3-6 aydır (Pour ve ark., 2003). Pankreas kanseri, gizli bir şekilde ilerleyen ve erken vakitte bulgu vermeyen bir hastalık olmasından dolayı birçok kez bölgesel ileri ve metastatik hastalık evresinde teşhis edilebilmektedir. Günümüzde gelişip rahat bir şekilde ulaşılabilen görüntüleme teknikleri sayesinde erken devrede belirtisiz hastalara da tanı koymak mümkün olmakta ve bu şekilde cerrahi uygulanabilecek hasta oranları fazlalaşmaktadır. Pankreas kanserinin sağkalım oranlarının düşük olmasının bir diğer sebebi de, tüm tedavi formlarına dirençli agressif bir fenotipe sahip olmasıdır (Stratton ve ark., 2009). Mevcut antikanser ilaçlar ile tedavinin sağ kalım sonuçları da kötü olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda tedavi ve sağ kalım sonuçlarını iyileştirmek amacıyla adjuvant ve neo-adjuvant tedavilerin geliştirilmesi konusunda çaba harcanmaktadır. Fakat yine de metastatik ve rekürren hastalığın tedavisi oldukça zor olduğu belirtilmiştir.

2.1.6. Prolidaz (EC 3.4.13.9)



Prolidaz enzim eksikliği ender görülen, 19. Kromozomun PEPD genindeki mutasyon ile meydana gelen otozomal resesif bir hastalıktır (Lupi ve ark., 2006). Prolidaz veya bir diğer ismiyle prolindipeptidaz enzimi kollajen metabolizmasında prolin ve hidroksprolin ihtiva eden iminodipeptitlerin hidrolizinden mesuldür. Eksikliğinde prolin ve hidroksprolinin idrar yoluyla atılımı fazlalaşır ve kollajen sentezi bozulur (Lupi ve ark., 2008). Başlıca klinik semptomları, yara iyileşmesinin bozulmasına bağlı cilt ülserleri, hematolojik problemler, hepatosplenomegali, dismorfik yüz görünüşü ve kronik enfeksiyonlardır (Lupi ve ark., 2008). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), bronşiyal astım, kardiyomiyopati, pankreatit gibi hastalıklarda enzim aktivitesinin küçük olduğu gösterilmiştir (Palka ve ark., 2002; Phang ve ark., 2010). Prolidaz enzim eksikliği olan hastalar splenomegali veya cilt ülserleri sebebi ile ameliyat edilebilir olduğu tespit edilmiştir. Anestezi yönetimi sırasında dismorfik yüz özellikleri ve cilt ülserleri sebebiyle maske ventilasyonunun kolay olmayacağı, ekstremitelere cilt ülserleri ve geliflen skar dokusunun da hastaya pozisyon verilirken zorluklara sebep olabileceği göz önünde bulundurulması gerekli olduğu açıklanmıştır. Anemi ve trombositopeni gibi hematolojik sıkıntılar, cerrahi uygulamalar sırasında kanama riskinde ve morbiditede yükselmeye sebep olabildiği gözlenmiştir. Yine bu hastalarda kronik enfeksiyonlara sekonder geliflen inflamatuara yanıt cerrahi uyarı ile daha çok yükselebilir olduğu tespit edilmiştir. Prolidaz enzim eksikliği çoğu klinisyenin tanıdık olmadığı bir hastalıktır ve bununla ötesinde hastalar çoğu zaman tanı dahi almamışlardır. Bu olguda dismorfik yüz görünümlü, hafif mental retardasyonu ve splenomegalisi olan, bilateral ayakta ülserler ve osteomyelit sebebi ile opere edilen prolidaz enzim eksikliği tanısı almış olan bir hastada, bilhassa preoperatif dönemde eşlik eden klinik durumların değerlendirilmesine ve anestezi yönetimine dikkat çekilmiştir.



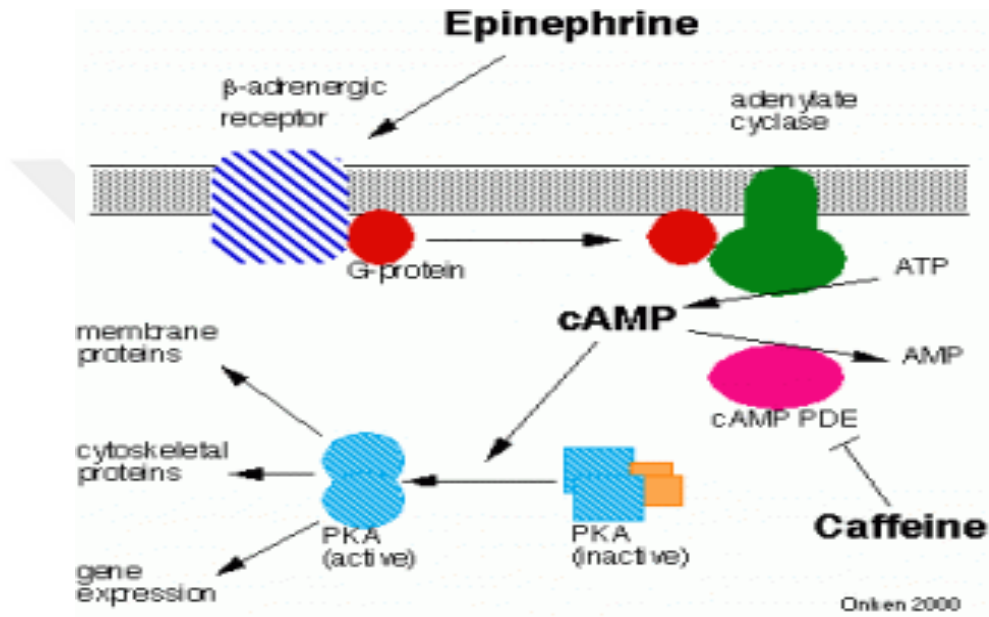
Şekil 2.16. Prolidaz eksikliği.

2.1.7. Adenozin deaminaz (EC 1.6.4.2)

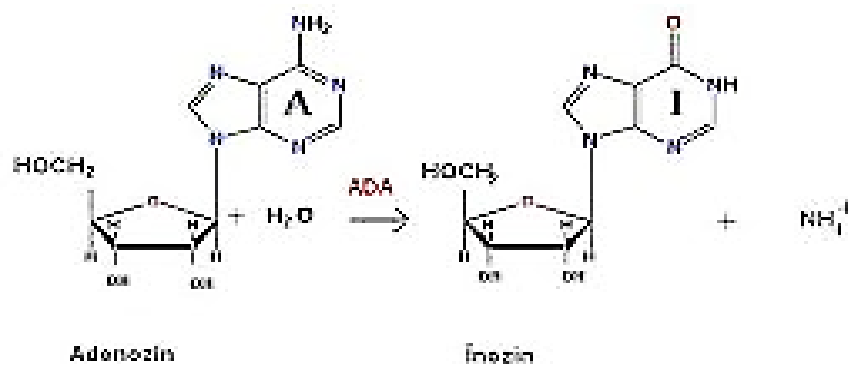
Adenozin deaminaz (ADA 3,5,4,4) adenozinin inozine ve deoksiadenozinin deoksiinozine hidrolitik deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir. ADA tarafından katalizlenen reaksiyon irreversible olduğu için bu enzim reaksiyonu adenozin degradasyonunda oran kısıtlayıcı basamaklardan biri olarak görülmektedir (Lizuka ve ark., 1981; Oosthuizen ve ark., 1993). Yapılmış olan çalışmalarda memelilerin tüm dokularında ADA'nın çok sık bulunduğu tespit edilmiştir. ADA'nın sırasıyla en çok bulunduğu organlar; serebral korteks, karaciğer, böbrek, timüs, dalak ve lenf nodülleridir. ADA'nın büyük bir kesimi hücrelerin sitoplazmasında, çok az bir kesimi çekirdekte mevcut olduğu belirtilmiştir. Lenfositlerde eritrositlere oranla 10 kat daha çok mevcut olduğu belirtilmiştir (Dissing ve Kaudsen, 1972; Baganha,1986; Chotfiner ve ark., 1987). ADA'nın bazı araştırmacılar tarafından pürin yolu enzimi olarak kabul görülürken, bir kısım araştırmacılar tarafından ise ADA'nın pürin salvage yolunun bir enzimi olduğunu varsayıldığı gözlenmiştir (Poplack ve ark., 1981; Dornand ve ark., 1982; Balis, 1985; Murray ve ark., 1986; Ratech ve ark., 1988; Vives ve ark., 1988).

Normal kişilerle kıyas yapıldığında kanserli hastalarda ADA enziminin yeni regülasyonuna bağlı olarak aktivitesinde artma-azalma meydana geldiği açıklanmıştır. Bazı kanser türlerinde ise ADA'nın total aktivitesinde değişme olmamıştır. DNA enzim

aktivitesinin, kanser hücresinin enzimatik değişim biçimini yansıtması açısından büyük önem taşıdığı tespit edilmiştir. Bu durum bilhassa kanser-enzim ilişkisi yönünden araştırmacıların ilgisini çektiği gözlenmiştir (Durak ve ark., 1993; Durak ve ark., 1994; Akyol ve ark., 1995; Canbolat ve ark., 1996). Kanserli hücrede ya da dokularda ADA aktivitesinin değişimi, bu metabolizmayı anlamamanın yanısıra hastalığın teşhisi, tedavisinin takibi veya prognozun değerlendirilmesinde klinisyene yardımcı olabildiği tespit edilmiştir.



Şekil 2.17. Adenozin deaminazın gösterimi.

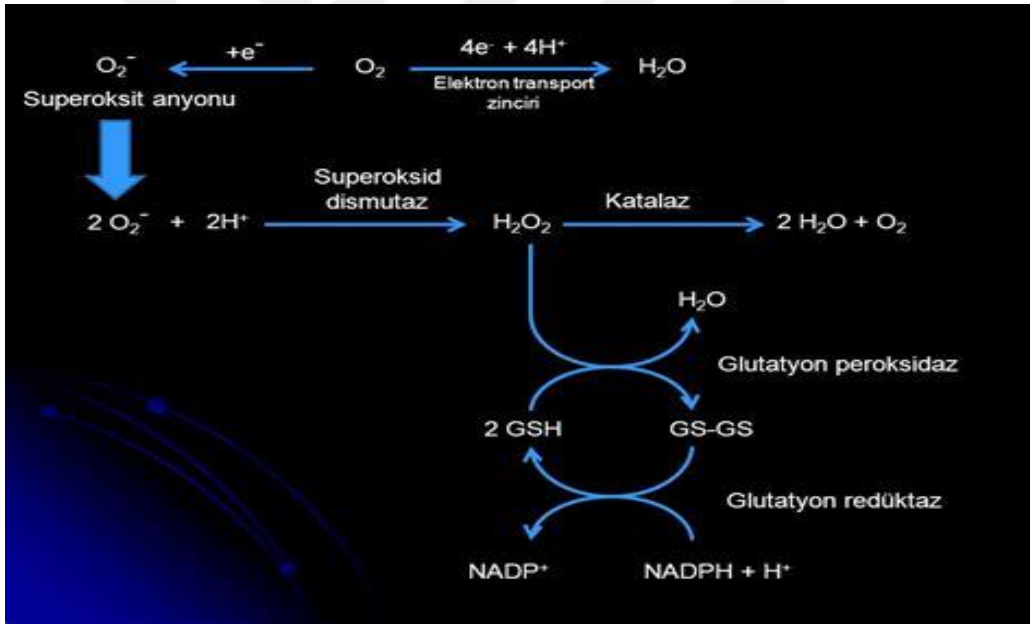


Şekil 2.18. Adenozin deaminazın farklı bir gösterimi.

2.1.8. Glutatyon redüktaz (EC 1.6.4.2)

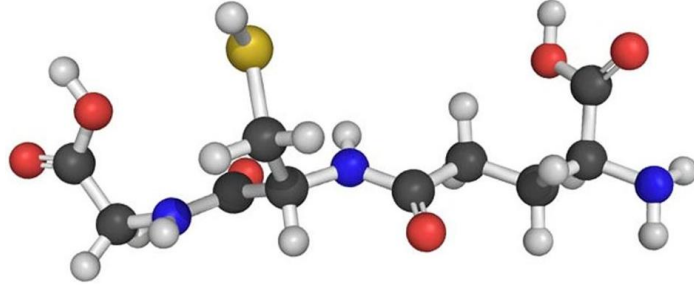
Glutatyon redüktaz (GR) enzimi (EC 1.6.4.2) küçük ya da büyük molekül yoğunluklu disülfid substratlarıyla indirgenmiş piridin nükleotidleri arasındaki elekton

aktarımını katalizlediği belirtilmiştir. Glutatyon redüktaz'ın serbest radikalleri ve oksijen radikallerini etkisiz duruma getirmesiyle beraber, protein ve DNA sentezine benzer bir şekilde hayati hücresel fonksiyonun birçoğunu düzenlenmesini GSH/GSSG oranını koruma altına alarak gerçekleştirebildiği tespit edilmiştir. Glutatyon redüktaz inhibitörleri kanser ve sıtma tedavisinde uygulanmaktadır (Şentürk ve ark., 2009). Yükseltgenmiş glutatyonu indirgenmiş duruma çeviren 2 altünitten meydana gelmiş bir dimerdir. Her bir altünit NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve ara yüz alan olmak üzere 3 adet yapısal alan ihtiva eder. Glutatyonun indirgenme tepkimesi sırasında yaygın olarak elektronlar NADPH'dan FAD'ye aktarılır. Ardından subünitlerdeki iki sistein arasında var olan disülfid köprüsüne aktarılmak suretiyle okside glutatyona transfer edilmiş olduğu gözlenmiştir. Yapılan bir araştırmalarda diyabette glutatyon redüktaz aktivitesinin düştüğü açıklanmaktadır (Memişoğulları, 2005).



Şekil 2.19. Glutatyon redüktaz.

Glutathione



Şekil 2.20. Glutatyon redüktazın farklı bir görüntüsü.

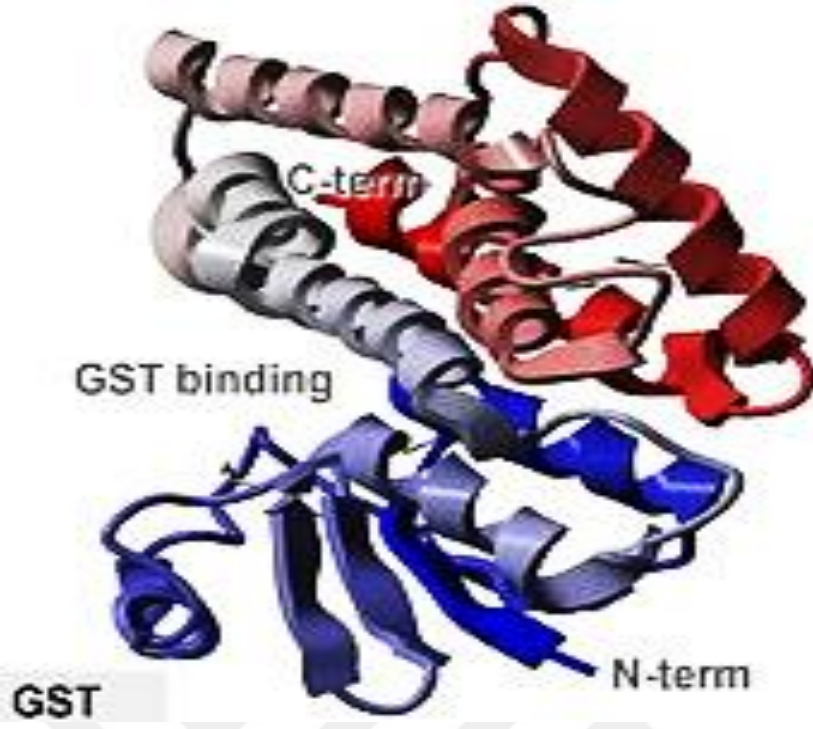
2.1.9. Glutatyon s-transferaz (E.C.2.5.1.18)

GST şeklinde sembolize edilen glutatyon s-transferaz (E.C.2.5.1.18) enzimi, detoksifikasyon metabolik yolunda, suda çözünür son ürün olan merkapturik asit oluşumundaki ilk basamağı katalizleyerek, homeostasisi sağlayan çok işlevli bir enzim olduğu gözlenmiştir. GST tarafından katalizlenen bu ilk basamakta, Glutatyon (GSH) ile endojen ve eksojen hidrofobik elektrofillerin bağlanması gerçekleşmektedir. GSH, GST enziminin çalışabilmesi için tepkime ortamında mutlaka bulunması gerekli olmaktadır. GST enzimi, GSH bağımlı çalıştığı için, GSH'a kosubstrat da denmektedir. GSH dışındaki diğer substratlar, oldukça geniş bir yayılım gösterdikleri için, GST enzimi, kısmi substrat özgülüğünü gösteren bir enzim olduğu belirtilmiştir. GST enzimi; memelilerde, böceklerde, balıklarda, bitkilerde, Crustacea'da, Planaria'da, mikroorganizmalarda ve bu organizmaların bazı dokularında oldukça yaygın olduğu açıklanmıştır. GST'nin en yaygın rastlandığı dokular başta karaciğer olmak üzere böbrek, incebağırsak, kalınbağırsak, akciğer ve meme gibi organlardır. GST enzimi, bu organların sitosollerinin total protein içeriğinin %5'ini meydana getirmektedir. Bu organlarda GST'nin yüksek oranda bulunmasının sebebi, sözü edilen organların dışarıdan alınan ksenobiyotikler ile doğrudan temas halinde mevcut olmaları olduğu açıklanmıştır.

GST enziminin vazifeleri:

GST enzimi, ksenobiyotikler ve belli endojen bileşiklerini ihtiva eden elektrofillerin, GSH ile kovalent bağlanmasını sağlayarak detoksifikasyonuna yardımcı olmaktadır. Hatta besinler ile alınan toksik maddelerin, metabolik işlemleri esnasında, alınan besinlerin, besinsel ölçülerini kaybettirmeksizin eliminasyonunu sağladığı

belirtilmiştir. En mühim vazifesi; GSH'ın tiyol (-SH) takımlarına bağlanma biçiminde, ksenobiyotiklerdeki reaktif elektrofilik merkezlerin detoksifiye edildiği reaksiyonları katalizlemek olduğu açıklanmıştır (Habig ve ark., 1974). GST enziminin diğer mühim vazifesi; prostoglandinlerin izomerizasyonu bilirubin, safra tuzları ve yağ asitleri gibi nonsubstrat ligandlarını GSH ile bağlayarak, iletilmesine yardımcı olacağı açıklanmıştır. GST, nonspesifik bir hidrofobik bir bağlanma bölgesine (H bölgesi sahip olduğundan dolayı), nonpolar moleküller için intrasellüler bağlanma proteini olarak da görev almaktadır (Boyer, 1989). GST'nin formlarının birçoğuna nonsubstrat ligandın eklenmesi, genel olarak enzimatik aktivitenin kaybı ile sonuç bulmaktadır. GST enzimi; klorambusil, melphalan, siklofosamid ve mitoksanren gibi farklı antikanser ilaçlar, hormonlar, hidrokarbonlar ve diüretik ilaç olan etakrinik asit benzeri endojen metabolitleri GSH ile ekleyerek, suda daha rahat çözünür biçimine getirmekte, idrar ve safra aracılığıyla atılımını basitleştirmektedir (Arias ve Jacoby, 1976). Aynı süreçte reaktif elektrofilik bileşiklerin vücuda hasar vermesini, aynı çeşit bileşikleri birbirine kovalent bağlayarak da engelleyebilmektedir. Ligandların birçoğu, karaciğerde GST enzimine ilaveli bir şekile mevcut olduğu açıklanmıştır. Bundan dolayı GST mevcudiyetinde, bazı ligandların serbest biçimde bulunması önlenerek, steroid benzeri zehir bileşiklerin karaciğere vereceği hasarlar yok edileceği açıklanmıştır (Puchalski and Fahl 1990). GST, çok sayıda reseptör molekülüne, sülfür takımını iletebilmektedir. Bu ksenobiyotik akseptörler içinde, nitrojenli, halojenli bileşikler, organofosfatlar (pestisitler dahil), polisiklik aromatik hidrokarbonlar benzeri bileşikler bulunmaktadır. Ayrıca GST, oksijen mevcudiyetinde lipid ve DNA'da ortaya çıkan zararlı uçları, DNA hidroperoksitlerin son metabolik ürünlerini, alkenol ve endojen elektrofili bileşikleri detoksifiye etmektedir (Arias and Jakoby 1976).



Şekil 2.21. Glutasyon s-transferaz.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Araştırmamızda kullanılan kan ve serum örnekleri S.B.Ü.Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji Kliniği'ne başvuran ve pankreas kanseri teşhisi konulan hastalardan temin edildi.

3.1.1. Cihaz ve malzemeler

Vorteks

Pankreasn Dondurucu Tüpleri

Serum Saklama Tüpleri

Spektrofotometre

Ayarlanabilir Otomatik Pipetler

Termostatlı Su Banyosu

Cam Pipet

Soğutmalı Santrifüj

Pankreasn Dondurucu

Etüv

Kronometre

Hassas Terazi

Spektrofotometre Küveti

Otomatik Pipet Ucu

Ph Metre

Magnet

Beher

Balon joje

Erlen

3.1.2. Reaktifler ve kimyasal maddeler

Glasiyel asetik asit

Gly-Pro

Tris HCl
MnCl₂
Fenol Nitroprussid
NaOH
Alkali hipoklorid çözeltisi
Etanol
GSH
EDTA
NaH₂PO₄
Ninhidrin
Adenozin çözeltisi
NADPH
GSSG
CDNB
NaK Fosfat tamponu

3.2. Yöntem

Çalışma popülasyonu tanı alan ve S.B.Ü Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takibi yapılan yaşları 44-75 yaş arasında değişen toplam 20 pankreas kanserli hasta ile 20 kanser olmayan farklı şikayetlerle polikliniklere gelip muayene olup farklı teşhis konulan hastalardan oluşturulmuştur. Biyokimyasal parametreler; serum örnekleriyle belirlendi. Bu çalışmadaki kan örnekleri toplanmadan önce S.B.Ü. Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Etik Kurulu Onayı alındı. Çalışmada denek olarak seçilen sağlıklı ve hasta bireylerden 3'er ml usulüne uygun venöz kan alınarak çalışmada denek olarak seçilen sağlıklı ve hasta bireylerden 3'er ml usulüne uygun venöz kan alınarak 5000 rpm/dk da yaklaşık 5 dakika santrifüj edildi ve böylece serumlar ayrıştırıldı. Çalışmaya dahil edilen pankreas kanserli hastalardan alınan kan örneklerinin santrifüj işlemiyle ayrıştırılan serumlarda prolidaz, adenozin deaminaz, glutatyon s-transferaz ve glutatyon redüktaz düzeyleri tayin edildi.

3.3. Analiz Metodları

3.3.1. Prolidaz aktivitesi tayini

Prolidaz aktivitesi, Myara ve ark. (1982) tarafından önerilen tayin yöntemi kullanıldı. 100 µl serum ile 100 µl serum fizyolojik karıştırıldı. Karışımdan 25 µl alındı, 75 µl ön inkübasyon solüsyonuyla (pH:7'de 50 mmol/L Tris HCl tamponu içerisinde, 1 mmol/L GSH, 50 mmol/L MnCl₂) karıştırıldı. Karışım 37°C'de 30 dk. İnkübe edildi. İnkübasyondan sonra Gly-Pro içeren pH 7.8 olan çözeltiden 100 µl eklendi ve 37°C'de 5 dk. İnkübe edildi. Karışıma 1ml glasiyel asetik asit eklendi. Karışım üzerine pH: 7.8'de tris-HCl tamponundan 300 µl ve 1 ml ninhidrin çözeltisi eklendi. Tüpün ağzı kapatılarak 90°C su banyosunda 20 dakika bekletildi. Karışım buz banyosuna tabi tutulup soğutulup hiç bekletilmeden 515 nm'de absorbanslar okundu.

**Saf suya karşı hem numune kuvvetleri hem numune körü kuvvetleri okundu.

**Molar absorbans katsayısı yerine [S] / Standart absorbansı kullanılabilir.

Standart hazırlama: 1 ml glasiyel asetik asit, 300 µl pH:7.8 tris-HCl, 1 ml ninhidrin çözeltisi, 1 ml standart.

Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması:

$$\text{Prolidaz aktivite düzeyi} = \frac{(A - B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S} \quad (3.1)$$

A: İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorbans değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (mmol/L)

S: Standart absorbans değeri

Faktör: Dilüsyon değerleri/inkübasyon periyodu

Faktör : (Preink. Ortamındaki sulandırma x İnk. Ortamındaki sulandırma) /

İnkübasyon zamanı

Faktör: (8x2) / 5'

$$\text{Prolidaz aktivite düzeyi} : = \frac{(A - B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S} \quad (3.2)$$

1 litrede 1 dakikada oluşan mmol prolin miktarı.

Serumda aktivite tayini: 1 µmol substratı 1 dakikada değişikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/L olarak tanımlanmıştır.

3.3.2. Adenozin deaminaz aktivitesi tayini

Adenozin deaminaz aktivitesi, Giusti (1974) tarafından önerilen tayin yöntemi kullanıldı. Numune tüplerine 100 µl adenozin çözeltisi ve 5 µl serum, numune körü tüplerine de 100 µl adenozin çözeltisi eklendikten sonra vortekslendi. Tüplerin ağzı parafilmle kapatılarak 37°C'de 60 dk. su banyosunda inkübe edildi. Numune tüplerine 300 µl Fenol-Nitroprussid çözeltisi ve 300 µl alkali hipoklorit çözeltisi eklendi. Tüpler vortekslendi. Numune körü tüplerine ise; 300 µl Fenol-Nitroprussid çözeltisi, 5 µl serum ve 300 µl Alkali hipoklorit çözeltisi eklendi. Tüpler vortekslendi. Tüpler 37°C'de 30 dk. su banyosunda inkübe edildi. Numune ve numune körü tüpleri 628 nm.'de saf suya karşı absorbanları okundu. Absorbanlar 1.00'in üzerine çıktığı durumlarda örnekler distile ile seyreltilerek deney tekrarlandı.

$$\text{ADA Aktivitesi (U/L)} = \frac{(\text{Anumune} - \text{Anumunekör})}{(\text{Astandart} - \text{Astandartkör})} \times 50 \quad (3.3)$$

3.3.3. Glutasyon redüktaz (GR) aktivitesi tayini

Glutasyon redüktaz aktivitesi belirlenmesi için (Goldberg ve Spooner, 1983) önerilen tayin yöntemi kullanıldı.

A-) (Manuel Yöntem)

Kullanılan çözeltiler:

1. pH'sı 8 olan, 100 mM Na₂HPO₄ tamponu hazırlandı. 7,1 g Na₂HPO₄, 400 ml bidistile su içerisinde eritildi, üzerine birkaç damla 1N NaOH ilave edildi, Ph 8'e ayarlandı tekrar kalan 100 ml bidistile su ile toplam hacim 500 ml'ye tamamlandı.

2. Günlük tampon: 0.12 mM NADPH (Sigma N7505) ve 1 mM GSSG (Sigma G4626)'nin tampon içerisinde çözülmesi ile hazırlandı. Tampon bir erlene atılıp içerisine magnet atılıp çevirilirken içerisine belirtilen miktarlarda NADPH ve GSSG eritildi.

50 testlik (tamponda günlük hazırlanmalıdır): 50 ml tampon içerisinde 0,0050 g NADPH eritildi, yine aynı tampon içerisinde 0.0328 g GSSG eritildi.

Deneyin yapılışı:

1-) Kör tüpüne 100 µl saf su ve 900 µl günlük tampon konuldu.

2-) Örnek tüpüne ise, 900 µl günlük tampon ve 100 µl serum eklendi ve tüpler vortekslendi

3-) Tüpler, 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

4-) 340 nm'de köre karşı 0. ve 5. dakikalarda absorbanslar okundu.

Hesaplama:

$$\text{Aktivite (U / ml)} = (\Delta\text{OD} / 6,22) \times (V_t / V_ö) \quad (3.4)$$

ΔOD = Zamana göre absorbans değişimi.

V_t = Toplam hacim.

$V_ö$ = Örnek hacim.

6,22= 1 nmol NADPH'ın 1 cm'lik ışık yolunda verdiği OD değeri.

3.3.4. Glutatyon-s-transferaz aktivitesi tayini

(Mannervik ve ark.,1981) tarafından önerilen tayin yöntemi kullanıldı.

Ayrıçlar:

1. 20 mM GSH: 6,1 mg GSH Saf su ile 1 ml'ye tamamlanır. Gerekli miktarda günlük olarak hazırlandı.(50 numune)
2. 20 mM CDNB: 4,05 mg CDNB % 95'lik etanolle 1 ml'ye tamamlanır. Gerekli miktarda günlük olarak hazırlandı.(50 numune)
3. 0.2 M NaK Fosfat Tamponu (pH 6.5): Disodyum fosfat 1,19 g, Potasyum fosfat 2,25 g

EDTA 29,2 mg; Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır. pH doymuş sodyum hidroksit ile ayarlandı.

Eritrositte çalışırken: Eritrosit % 0.9 NaCl ile 1/10 seyreltilir, hemoliz edilir.

Hemolizat 4°C'de 5000 rpm'de 10 dk. Santrifüj edildi.

Deneyin yapılışı:

- 1-) Deney tüpüne 440 µl tampon ve 20 µl serum konuldu..
 - 2-) Vortekslenir ve 37 °C'de 10 dk. inkübe edildi.
 - 3-) İnkübasyondan sonra tüplere 20 µl GSH ilave edildi.
 - 4-) 10 sn. sonra 100 µl CDNB eklenir, vortekslendi.
- 340 nm'de 1. ve 5. Dakikalarda absorbans ölçüldü.

Aktivite hesabı:

$$\text{GST Aktivitesi (Ü/ml)} = [(\Delta\text{OD}/ \text{dak}) / 10] \times (V_{\text{toplam}} / V_{\text{örnek}}) \quad (3.5)$$

ΔOD = Optik Dansite Değişimi

Dak: 4 dakika

10 = 1 μmol CDNB 'nin 1 cm'lik ışık yolunda verdiği optik dansite değeri

V_{Toplam} = Toplam hacim

$V_{\text{Örnek}}$ = Serum hacmi

3.4. İstatistiksel Analiz

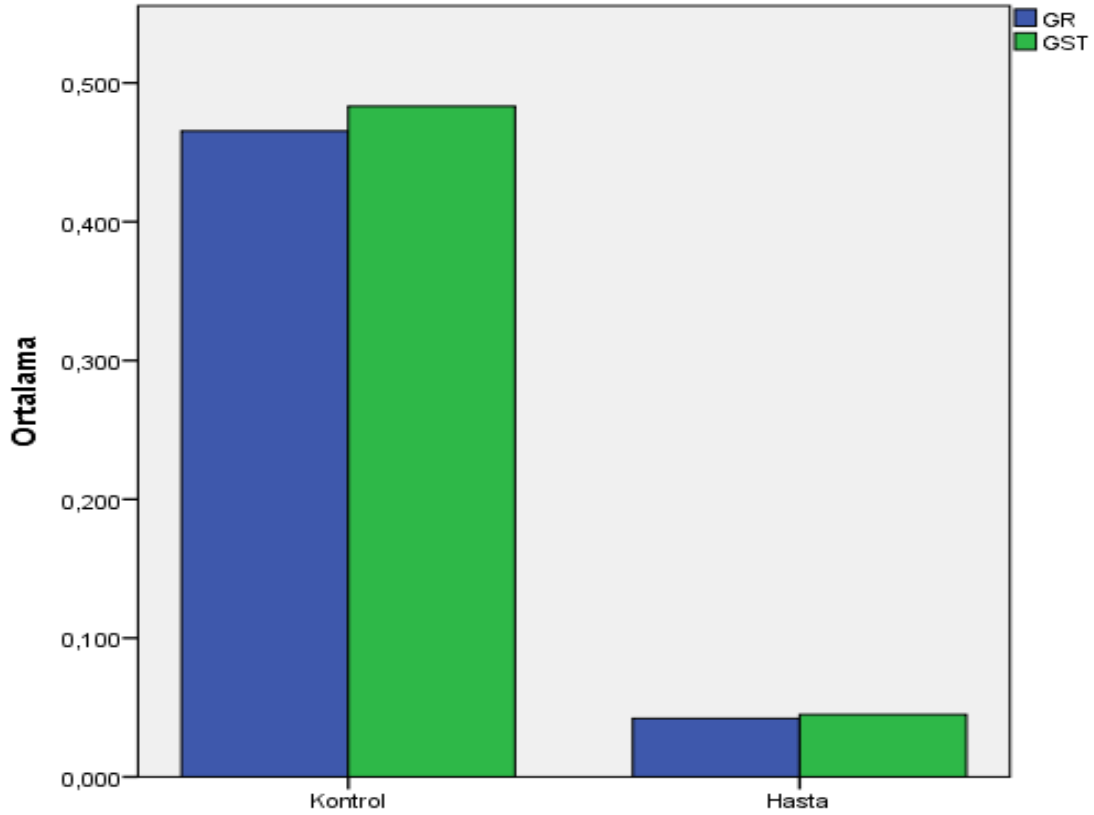
Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma olarak ifade edilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım koşulu sağlanan durumlarda T-Test, normal dağılım koşulu sağlanmayan durumlarda Mann Whitney U test istatistiği kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Tanımlayıcı istatistikler ve Karşılaştırma sonuçları

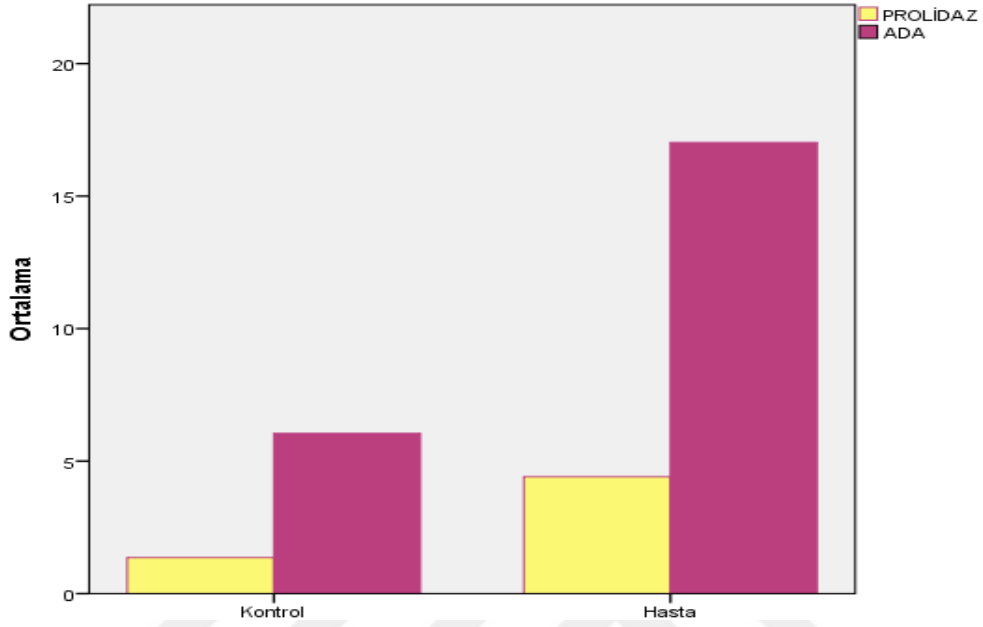
	Grup	n	Ortalama±Std. Sapma	p
GR (U/L)	Kontrol	20	0.465±0.112	0.001
	Hasta	20	0.042±0.020	
PROLİDAZ (U/L)	Kontrol	20	1.356±0.203	0.001
	Hasta	20	4.409±0.722	
ADA (U/L)	Kontrol	20	6.043±0.135	0.001
	Hasta	20	17.023±5.390	
GST (U/L)	Kontrol	20	0.483±0.051	0.001
	Hasta	20	0.045±0.032	

GR, PROLİDAZ, ADA ve GST için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Çizelge 4.1 incelendiğinde GR, PROLİDAZ, ADA ve GST için hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).



Şekil 4.1. GR ve GST enzim değerlerinin kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırılması.

GR ve GST için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Çizelge 4.1 incelendiğinde GR ve GST için hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 4.2. Prolidaz ve ADA enzim değerlerinin kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırılması.

Prolidaz ve ADA için tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Çizelge 4.1 incelendiğinde Prolidaz ve ADA için hasta ve kontrol grup ortalamaları arasındaki fark istatistik olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmamızda pankreas kanserlerinde prolidaz, adenzin deaminaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon s-transferaz enzim aktivitesinin ortalama değerlerini araştırdık.

Tüberküloz (Tbc) plörezi, Tbc perikardit, Tbc menenjit, maligniteler, parapnömonik sıvılar ve ilave olarak kollajen doku hastalığına bağlı plevral sıvı örneklerinde ADA aktivitesinin yükseldiği yayınlanmıştır (Segura ve ark., 1989 – Light, 1995). Buna rağmen serum ADA çalışmaları halen sınırlıdır. Tifoid ateş, infeksiyöz mononükleoz, karaciğer hastalıkları, akut lösemi, bruselloz, pnömoni, romatoid artrit ve malignitelerde serum ADA aktivitesinin yükseldiği bildirilmiştir (Koehler ve Benz, 1962 - Nishikawa ve ark., 1988). Yapılmış olan bir çalışmada akciğer Tbc'li ve bronş kanserli olgularda serum ADA aktivitesi, tedavi ile beraber iyileşmiş Tbc sekelli ve sağlıklı kontrol olgularına göre belirgin olarak yükselmiştir ($p < 0.001$). Fakat akciğer Tbc'li ve bronş kanserli olguların serum ADA aktivitesi arasında farklılık bulunmamıştır. Tedavi öncesinde ve sonrasında serum ADA aktivitesi değerlendirilebilen 10 akciğer Tbc'li olgunun tedavi sonrası serum ADA aktivitesinin açık bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Değişik bildirilerde Tbc'li vakaların serum ADA aktivitesinin yükseldiği yayınlanmıştır (Ungerer ve ark., 1992; Kuyucu ve ark., 1999; Delibalta ve ark., 2001). Farklı bir çalışmada da serum ADA aktivitesinin akciğer Tbc'li vakalarda tedaviyle beraber iyileşmiş Tbc sekelli vakalara ve sağlıklı kontrol vakalarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Fakat bronş kanserli vakalarla akciğer Tbc'li vakaların serum ADA aktivitesi arasında fark bulunmamıştır. Orphanidou ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalarında, bronş kanserli vakalarla Tbc vakaları arasında serum ADA aktivitesinin aynı olduklarını bulmuşlardır (Orphanidou ve ark., 1996). Kelbel ve arkadaşlarının çalışmasında ise Tbc'li takımda serum ADA aktivitesinin akciğer kanserli ve kontrol takımından büyük olduğunu tespit etmişlerdir (Kelbel ve ark., 1995). Tbc'li vakalarda ADA enzim aktivitesinin yükselişi şöyle yayınlanmaktadır; Basilleri ihtiva eden hücrelerin aktivasyonunda enerjiye ihtiyaç fazla olmakta ve ATP, AMP'ye ve ardından adenzin ve deoksiadenozine dönüşmekte ve nihayetinde hücrelerde bu metabolitler toplanmaktadır. Bu maddelerin fazlalaşması ADA enzim aktivitesinde yükselişe sebep olabilir. Bu olanlara rağmen immün cevabın gerçekleşmesiyle adenzin düşmektedir

(Piraz ve ark., 1978). Kanserli dokudaysa hücre inşasının ve bozulmasının yükselmesi adenozin ve deoksiadenozinin ortaya çıkışını hızlandırarak ADA aktivitesinde yükselişe sebep olabilir (Canbolat ve ark., 1996; Öztürk ve ark., 1998). Collazos ve arkadaşları tedavi öncesi ve tedaviden iki ay sonra serum ADA aktivitesinin bariz bir şekilde belirgin olarak düştüğünü tespit etmişlerdir (Collazos ve ark., 1998). Farklı bir çalışmada da olgu sayısı az olmakla beraber tedavi sonrası serum ADA aktivitelerinde bariz bir şekilde düşme olduğu izlenmiştir. Bu düşme Tbc'nin sebep olduğu lenfosit yapım ve yıkımında oluşan değişikliğin normale dönmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmanın sonucunda, akciğer Tbc'li olgularda serum ADA aktivitesinin yükseldiğini ve akciğer Tbc'de halen kültür altın standart olmakla beraber yayma ve kültür negatif olgularda diğer etyolojik nedenler ekarte edilirse yüksek serum ADA aktivitesinin tanı ve tedaviye karar vermede, ayrıca tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak geniş olgu serili çalışmaların literatüre katkı sağlayacağını ümit ediyoruz.

Kanserli hücrelerde ya da dokularda ADA'nın aktivitesinin değişimini inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur. Bu çalışmaların nihayetinde 3 farklı sonuçla karşılaşmak mümkün olmaktadır. Araştırmacıların bir kısmı kanser hücresinde ADA aktivitesinin yükseldiğini ve bunun kanser için yeni bir markır olduğu fikrini ortaya atmışlardır (Sufirin ve ark., 1978; Koizumi ve ark., 1984; Camici ve ark., 1990; Durak ve ark., 1994; Durak ve ark., 1997). Bu araştırmacılar meme, mesane ve cilt kanserli bazı hastalarda ADA yükselişinin salvage yola substrat sağlanması yönünden mühim olduğunu fikrini savunmuşlardır. Ayrıca bazı çalışmalarda ise baş-boyun kanserlerinde ve mide kanserli hastaların lenfositlerinde ve larinks kanserlerinde ADA aktivitelerinin düşük olduğu açıklanmıştır (Dasmahapatra ve ark., 1985; Kojima ve ark., 1985; Durak ve ark., 1993). Larinks kanserinde ise kansere komşu dokulardaki ADA aktivitesi kanserli dokuya göre yine düşüklük göstermesine rağmen yine istatistiksel bir anlamlılık bulunmamıştır. Fibröz hiperplazili hastaların doku ADA aktiviteler, maksilla kanserli ve larinks kanserli hastaların doku enzim değerlerine göre daha düşük bulunmuştur. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (Dolanmaz ve Öztürk,1998). Bu araştırmada ve literatürdeki diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi kanserde ADA aktivitesi yönünden bir genelleme yapmak mümkün değil. Kanserli hastalarda ADA aktivitesi yönünden bir genelleme yapmak yerine aynı kanser türlerinde

bir genelleme yapmak daha spesifik bilgiler sağlayabilir. Bu konuda yapılan araştırmalar ile aynı kanser türlerinde benzer sonuçların elde edilmesi ve bir genelleme yapılması o kanser çeşidinde pürin metabolizmasında görev alan enzimlerin davranış şeklinin anlaşılmasının önünü açacaktır. Enzimlerle ilgili bilgilerin bu şekilde birikmesi ve genel bir görüşün kabul edilmesi klinisyene hastalığın teşhisinde, yardımcı olabileceklerdir. Ayrıca kanserde enzimlerle ilgili bu çeşit genel kabullerin ortaya konulması hastalığın tedavisinde kullanılacak antimetabolitlerin bulunmasına ve bunların tedavide kullanılmasına imkan sağlayabilir (Dolanmaz ve Öztürk, 1998). Bu konuda daha detaylı ve daha geniş araştırmaların yapılması konunun aydınlatılmasına katkıda bulunacaktır. Bu araştırmada, serum ADA aktivitesi hasta grubu seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyük bulundu ($p < 0.05$) (Çizelge 4.1). Sonuç olarak, bu çalışmalarda ADA aktivitesinin kanda düşük olması, kanser riskini azaltıcı faktör olarak değerlendirilebilir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada, pankreas kanserinde ADA enziminin aktivitesi ilk kez ölçüldüğü için literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Ratlara çeşitli çözücülerde hazırlanarak verilen mentha spicata lamiaceae nane ekstraktları ile kuru tozunun kanda glutatyon redüktaz kapasitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir araştırmada; deneme gruplarında glutatyon redüktaz seviyelerinde kontrol gruplarına göre istatistiksel anlam ifade eden bir yükseliş tespit edilmemiş fakat bilhassa rasyona Mentha Spicata L. kuru tozu uygulanan MT (Mentha tozu) deneme grubunda GR seviyelerinde kontrol grubuna göre yükseliş olduğu gözlenmiştir. Gama radyasyona maruz kalmış olan farelere M. Piperita ekstraktı verilerek yapılmış olan bir araştırmada glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz ve katalaz enzimlerinin aktivitelerinde bariz bir şekilde yükseliş meydana geldiği ve güçlü radikal süpürücü etki gösterdiği açıklanmıştır (Samart ve ark., 2006). Bu araştırmanın karşıtına glutatyon redüktaz seviyelerinde, glutatyon peroksidaz enziminde var olduğu gibi kuru tozu tatbik edilen MT deneme takımında rakamsal ifadelili yükselişler tespit edilmiştir. Yapılmış olan bir araştırmadaysa nane ve ekstraktlarının mükemmel antioksidan potansiyele sahip ve sentetik antioksidan olan butil hidroksi toluen (BHT) ile birbirine çok benzer tesir gösterdiği denilmesiyle beraber, beklendiği gibi kuru tozu tatbikatı nihayetinde antioksidan enzimlerde istatistiksel manada yükseliş tespit edilmemiştir. Aynı çalışmanın deneme takımında glutatyon redüktaz seviyelerinde kontrol takımına göre

istatistiki mana ifade eden bir yükseliş tespit edilmemiştir. Fakat MS, MD deneme takımlarında ve bilhassa rasyona *Mentha Spicata L.*'nin kuru tozu tatbik edilen MT deneme takımında glutatyon redüktaz seviyelerinde kontrol takımlarına göre sayısal bir artış olduğu bulunmuş ve antioksidan sisteminin az olsa bile güçlendirildiğinin belirtisi olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmada antioksidan hücrel savunma unsurlarından glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutaz enzimlerindeki gibi glutatyon redüktaz enzim aktivitesinin de küçük olması, serbest radikal oluşmasının ve yağların yükseltgenmesi sonucu bozulması anlamına gelen lipid peroksidasyonunun uzun müddetli artışına bağlı olarak antioksidan savunma mekanizmasının aşılması olabileceğini göstermektedir (Özdemir ve Sözbilir, 2010). Bilhassa rasyona *Mentha Spicata L.* kuru tozu uygulanan MT deneme grubunda GR düzeylerinde kontrol gruplarına göre istatistiki anlam ifade etmese de yükseliş olması yönünden olumlu kabul edilebilir. Glutatyon redüktaz pankreas kanserini önlemede ya da tedavi etmede yararlı olup olmadığını tespit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Syed ve Mukhtar, 2012). Bu tez çalışmasında, serum GR aktivitesi hasta grubu düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (Çizelge 4.1). Sonuç olarak, yapılacak çalışmalarda GR aktivitesinin kanda yüksek olması kanser riskini azaltıcı faktör olarak değerlendirilebilir. Yapmış olduğumuz çalışmada, pankreas kanserinde GR enziminin aktivitesi ilk kez ölçüldüğü için literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Benzen, insan ve doğanın aktivitelerinin sonucunda çevreye kontamine olur. Teknolojik, endüstriyel ve bilimsel alanda ihtiyaç duyulması hasebiyle de zararlı etkileri bilinmesine karşın ülkelerin birçoğunda kullanılmaktadır. Benzenin insan kaynaklı çevreye kontaminasyonu, petrol ve petrol ürünlerinin kullanımı, sigara dumanı, kömür ocakları, bazı tüketim malları ve endüstriyel alanda yaygın bir şekilde kullanılması ile olmaktadır. Benzen metabolizmasında görev alan enzimlerden birisi de, GST enzimidir. Benzen oksitin GST yoluyla suda çözünen, dolayısıyla idrar ile atılabilecek son ürünlere dönüşümü, benzen metabolizmasında ayrı bir yoldur. Söz konusu çalışmada, benzen uygulanmış enzimatik reaksiyondaki GST'in özgül aktivitesi gözlemlendiğinde, benzen uygulaması ile kontrole göre mühim düşüşler gerçekleşmiştir. GST enzimi, çok substratlı enzim olduğundan dolayı inhibitörlü ve inhibitörsüz enzimatik tepkimelerin K_m ve V_{max} değerlerinin hesaplanmasında farklı CDNB ve GSH derişimlerinde

hesaplama yapılır(Arı ve Dere, 2002). Bu çalışmadaki Km ve Vmax ölçüleri değişik derişimlerde uygulanan CDNB içindir. GSH derişimi sabit bırakılmıştır (5 mM). Sonuçlar, benzen'in GST katalizli tepkime için inhibitöre benzer davrandığını açıklamıştır. Bu sonuçlar, GST enzimi inhibisyonu için ortamda belli bir miktar benzen mevcudiyetinin kafi olduğunu, ilk 5 dk'lık inkübasyonda çıkan inhibisyonun en fazla %68 olarak 10 mM benzende, 15 dk'lık inkübasyondaysa en fazla %76 olarak 10 mM benzende çıktığını açıklamıştır. Araştırmada, GST enziminin kontrol reaksiyoyonunda CDNB substratına karşı Km ölçüsü 3.08 mM, Vmax ölçüsü ise 195.07 U/mg protein olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar, benzenin GST üzerindeki tesirinin karışık tip inhibisyona adapte olduğunu ortaya koymuştur (Arı ve Dere, 2002).

Ayrıca yapılan diğer bir çalışmada ise; fare ve sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda benzenin karaciğer metabolizması ve buna ilave olarak sitokrom enzimiyle olan ilgisi araştırılmış ve benzen uygulaması ile her 2 canlıda da Sitokrom P450 IIE1 enzim düzeninin indüklendiğini müşahede etmişlerdir (Duzhak ve ark., 1988). Benzenin Sitokrom P450 IIE1 yoluyla metabolize olduğu benzen oksit, GST için iyi bir substrattır. Benzen oksitin GST yoluyla fenil merkapturik asitlere çevrilmesi reaksiyonu, benzen detoksifikasyonunda ek bir metabolik çaredir, sıçanlar üzerinde tatbik ettikleri çalışmalar nihayetinde, benzenin GST aktivitesini indüklemiş olması bu düşüncemizi destekler mahiyettedir (Pathiratne ve ark., 1986). *In vivo* koşullarda uygulanan benzen molekülünün bir kısmı, GST' yi inhibe edebilir. Fakat bir kısım benzen molekülü GST ile temas ederken, büyük bir kısmı Sitokrom P450 IIE1 yoluyla benzen okside metabolize olmaktadır. Dolayısıyla *in vivo* çalışmalarda GST, benzen tarafından indüklendiği görülmektedir. Fakat inhibitör etkisi ortadan kalkmış değil, sadece ortamdaki benzen molekülleri Sitokrom P450 IIE1 katalizörlüğünde hızla metabolize olmuştur (WHO, 1993). Sonuçlar, organizma için oldukça toksik, kanserojenik ve mutajenik etkilere sahip benzen kimyasalının GST için substrat olmadığını ve GST enzimini inhibe ettiğini göstermiştir. GST, benzen detoksifikasyonunda bu kimyasalı doğrudan kullanmayıp, onun ara bir metaboliti olan benzen oksiti substrat olarak kullanmaktadır (Arı ve Dere, 2002). Bu araştırmada, serum GST aktivitesi hasta grubu düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Çizelge 4.1). Sonuç olarak, yapılacak çalışmalarda GST aktivitesinin kanda yüksek olması kanser riskini azaltıcı faktör olarak değerlendirilebilir. Yapmış

olduğumuz çalışmada, pankreas kanserinde GST enziminin aktivitesi ilk kez ölçüldüğü için literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Bazı hastalarda splenomegaliye bağlı eritrosit, lökosit ve trombosit hücrelerinin sayısının azalması durumu anlamına gelen pansitopeni, erkenden doyma ve karın gerginliği görülebilir. Elde edilen olguda splenomegali veya hipersplenizm olarak da adlandırılan dalak büyümesi, olmasına karşın kansızlık ve trombopeni gibi laboratuvar bulgusu mevcut değildi. Ayrıca karaciğer büyümesi anlamına da gelen hepatomegali bulunmamaktaydı ve karaciğer enzimleri olağandı. Ayrıca bronşial astım (Çakmak ve ark., 2009), KOAH (Gencer ve ark., 2011), dilate kardiyomiopati (Sezen ve ark., 2010), pankreatit ve pankreas kanseri (Palka ve ark., 2002) gibi hastalıklarda prolidaz enzim aktivitesinin düşük olabileceği gösterilmiştir. Preoperatif değerlendirmede bilhassa olası pulmoner komplikasyonlar yönünden hasta değerlendirilmelidir. Bu hedefle akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, ve akciğere bağlı olan kan basıncının sürekli olarak yüksek olması anlamına gelen pulmoner hipertansiyonu değerlendirmede, kalbin ses dalgaları yolu ile (ultrason) iç yapısının ve işlevlerinin incelenmesi anlamına gelen ekokardiyografi detaylı, doktorun hastaya teşhis koyma amaçlı olarak hastaya sorduğu sorular sonucu elde ettiği hastanın öyküsü anlamına gelen anamnez ve fiziki muayene sonrasında istenebilir. Yapılan çalışmadaki hastanın solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi. Ayrıca prolidaz eksikliğinin kronik otoimmün bir hastalık olan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ile alakalı olduğu da gösterilmiştir (Shrinath ve ark., 1997; Butbul ve ark., 2012). Ayrıca prolidaz eksikliğinin temel klinik bulguları cilt ülserasyonları ve bozulmuş yara iyileşmesi olduğundan dolayı hastalara pozisyon verilirken bası ülserleri gelişmemesi için daha dikkatli olunması gerektiğini düşünülmektedir. Bu araştırmada, serum prolidaz aktivitesi hasta grubu düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha büyük bulundu ($p<0.05$) (Çizelge 4.1). Sonuç olarak, bu çalışmalarda prolidaz aktivitesinin kanda yüksek olması kanser riskini azaltıcı faktör olarak değerlendirilebilir. Yapmış olduğumuz çalışmada, pankreas kanserinde prolidaz enziminin aktivitesi ilk kez ölçüldüğü için literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Sonuç olarak prolidaz, adenozin deaminaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon s-transferaz enzim aktiviteleri, pankreas kanserinin etiyopatogenezinde önemli rol oynayabilir ($p<0.05$).



KAYNAKLAR

- Arslan, AA., Helzlsouer, KJ., Kooperberg, C., 2010. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*, **170**(9):791-802.
- Are, C., Dhir, M., & Ravipati, L. 2011. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions. *initial milestones and the pioneers. HPB*, **13**(6), 377-384.
- Association, AG., 1999. American Gastroenterological Association medical position statement: Epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, **117**(6):1463-64.
- Adler, G., 2004. Has the biology and treatment of pancreatic diseases evolved? Best Pract Res Clin. *Gastroenterology*, **18**(Suppl):83-90.
- Arslan, AA., Helzlsouer, KJ., Kooperberg, C., 2010. Anthropometric Measures, Body Mass Index and Pancreatic Cancer: a Pooled Analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*. **170**(9): 791-802.
- Andreotti, G., Freeman, LE., Hou, L., 2009. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Int J Cancer*. **124**(10):2495–2500.
- Annese, V., Minervini, M., Gabbrielli, A., 1990. ABO blood groups and cancer of the pancreas. *International Journal of Pancreatology*. **6**(2), 81.
- Amundadottir, L., Kraft, P., Stolzenberg-Solomon, R.Z., Fuchs, C.S., Petersen, G.M., Arslan, A.A., LaCroix, A., 2009. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature genetics*, **41**(9), 986.
- Abeloff, MD., Armitage, JO., Niederhuber, JE., 2008. Carcinoma of the Pancreas. *Clinical Oncology*, 4 thed. Philadelphia p. 1596.
- Anderson, KO., Getto, CJ., Mendoza, TR., Palmer, SN., Wang, XS., Reyes-Gibby, CC., 2003. Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression, and community-dwelling adults. *J Pain Symptom Manage*. **25**(4):307-18.
- Arslan, AA., Helzlsouer, KJ., Kooperberg, C., 2010. Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer : A pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan), *Arch Intern Med*. **170**(9): 791-802 52.
- Apathiratne, R.L., Puyear, J.D., 1986. Brammer. Toxicol. Appl. *Pharmacol*. **82** (2), 72-280.
- Ari, F., Dere, E., 2002. *Benzen'in Karaciğer Glutasyon S-transferaz Enzim Aktivitesine In Vitro Etkisi*. UÜ, Fen Edb. Fak., Biyoloji Bölümü., Bursa.
- Agarwal, B., Abu-Hamda, E., Molke, K.L., Correa, A.M., 2004. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and multidetector spiral CT in the diagnosis of pancreatic cancer. *The American Journal of Gastroenterology*, **99** (5): 844.
- Akyol, Ö., Arslanoğlu, R., Durak, İ., 1995. Activities of free radical and DNA turn-over enzymes in cancerous and non-cancerous brain tissues. *Redox Report*. **1**, 255-259

- Arias, I.M., Jacoby, W.B., 1976. Glutathione: Metabolism and Function. *Kroc. Found. Series*, **6**,335.
- Adamek, HE., Albert, J., Breer, H., Weitz, M., Schilling, D., Riemann, J.F., 2000. Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* **356**: 190-193.
- Aggarwal, G., Kamada, P., Chari, S.T., 2013. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*, **42**(2):198.
- Allen, V.B., Gurusamy, K.S., Takwoingi, Y., Kalia, A., Davidson, B.R., 2013. Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, **11**.205.
- Buanes, T.A., 2014. Pancreatic cancer-improved care achievable. *World Journal of Gastroenterology*, **20**(30):10405.
- Bosetti, C., Rosato, V., Li, D., Silverman, D., Petersen, G.M., Bracci, P.M., Olson, S.H., 2014. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Annals of oncology*, **25**(10): 2065-2072.
- Batabyal, P., Vander Hoorn, S., Christophi, C., Nikfarjam, M., 2014. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. *Annals of surgical oncology*, **21**(7): 2453-2462.
- Brennan, D.D., Zamboni, G.A., Raptopoulos, V.D., Kruskal, J.B., 2007. Comprehensive preoperative assessment of pancreatic adenocarcinoma with 64-section volumetric CT. *Radiographics*. **27**(6): 1653-1666.
- Bluemke, D.A., Cameron, J.L., Hruban, R.H., Pitt, H.A., Siegelman, S.S., Soyer, P., Fishman, E.K., 1995. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology*, **197**(2): 381-385.
- Bakalinsky, AT., Nadathur ,SR., Carney, JR., 1996. Antimutagenicity of yogurt, *Mutat Res.* Feb 19;**350**(1):199-200 -62.
- Basturk, O., Coban, I., Adsay, N.V., 2009. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Archives of pathology & laboratory medicine*, **133**(3): 423-438.
- Bosetti, C., Lucenteforte, E., Silverman, DT., 2011. Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. (Panc 4). *Ann Oncol*.
- Beutler, E., 1984. Red Cell Metabolism. In A Manual of Biochemical Methods; Grune and Stratton. *Orlando*; Vol: 3.
- Baek, J.H., Lee, J.M., Kim, S.H., Kim, S.J., Kim, S.H., Lee, J.Y., Choi, B.I., 2010. Small (≤ 3 cm) solid pseudopapillary tumors of the pancreas at multiphasic multidetector CT. *Radiology*, **257**(1): 97-106.
- Brand, R., 2004. **Pancreatic cancer.** *Dis Mon.* **50**: 545-55.
- Borgida,AE., Ashamalla, S., Al-Sukhni, W., 2011. Management of pancreatic adenocarcinoma in Ontario, Canada: a population-based study using novel case ascertainment. *Can J Surg.* **54**(1):54-60.
- Buxbaum, JL., Eloubeidi, MA.,2010. Molecular and clinical markers of pancreas cancer. *JOP.* **11**(6):536-44

- Bell, E.T., 1957. Carcinoma of the pancreas, 1.A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases, 11. The relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus. *Am. J. Pathol.* **33**: 499.
- Berger, AM., 2009. Update on the state of the science: sleepwake disturbances in adult patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* **36**(4):E165-77.
- Baghurst, PA., McMichael, AJ., Slavotinek, AH., 1991. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol.* **134**:167-79.
- Berberat, P., Friess, H., Kashiwaghi, M., Berger, H., Buchler, MW., 1999. Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* **23**. 8822-8887.
- Busnardo, A. C., DiDio, L. J., Tidrick, R. T., & Thomford, N. R. (1983). History of the pancreas. *The American journal of surgery.* **146**(5), 539-550.
- Bao, Y., Giovannucci, E.L., Kraft, P., Stampfer, M.J., Ogino, S., Ma, J., Rifai, N., 2012. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*, **105**(2), 95-103.
- Berrington de Gonzalez, A., Spencer, EA., 2006. Anthropometry, physical activity and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **15**: 879-85.
- Butbul Aviel, Y., Mandel, H., Avitan Hersh, E., 2012. Prolidase deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE): single site experience and literature review. *Pediatr Rheumatol Online. J.* **10**: 18.
- Burns, W.R., Edil, B.H., 2012. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Current treatment options in oncology*, **13**(1): 24-34.
- Brugge, W.R., Lauwers, G.Y., Sahani, D., Fernandez-del Castillo, C., Warshaw, A.L., 2004. Cystic neoplasms of the pancreas. *New England Journal of Medicine*, **351**(12):1218-1226.
- Baganha, M.F., Pego, A., Lima, M.A., Gaspar, E.U., Pharma, B., 1990. Serum and pleural adenosine deaminase correlation with lymphocytic populations. *Chest*, **97**: 605-610.
- Balis, M.E., 1985. Adenosine deaminase and malignant cells. *Annals Newyork Academy of Sciences*, **45**: 142-149
- Chung, Y.S., Ho, J.L., Kim, Y.S., Tanaka, H., Nakata, B., 1987. The detection of human pancreatic cancer-associated antigen in the serum of cancer patients. *Cancer* , **60**: 1636-43.
- Costa e Silva, JA., Chase, M., Sartorius, N., Roth, T., 1996. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders-recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep*, **19**(5):412-6.
- Capellani, A., Cavallaro, A., Di Vita, M., 2012. Diet and pancreatic cancer: many questions with few certainties. *European Review For Medical and Pharmacological Sciences*, **16**(2):192-206.
- Chou, FY., Dodd, M., Abrams, D., Padilla, G., 2007. Symptoms, self-care, and quality of life of Chinese American patients with cancer. *Oncol Nurs Forum.* **34**(6):1162-7.

- Cubilla, A.X., Fitzgerald, P.J., 1978. Duct cell adenocarcinoma. In Sommers S.C., Rosen PJP. (eds.): *Pancreas Cancer: Pathology Annual*, Part 1, P. 241. New York, Appleton-Century-Crofts.
- Chari, S.T., Klee, G.G., Miller, L.J., 2001. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology*. **121**: 640-45.
- Chari, S.T., Leibson, C.L., Rabe, K.G., Timmons, L.J., Ransom, J., De Andrade, M., Petersen, G.M., 2008. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology*, **134**(1):95-101.
- Chotfiner, E.G., Cloft, H.J., Tartaglia, A.P., Mitchell, S.B., 1987. Elevated adenosine deaminase activity and hereditary hemolytic anemia J.Clin. *Invest*. **79**:1001-1005.
- Chow, W.H., Gridley, G., Nyrén, O., Linet, M.S., Ekblom, A., Fraumeni Jr, J.F., Adami, H.O. 1995. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **87**(12):930-931.
- Calle, E.E., Murphy, T.K., Rodriguez, C., Thun, M.J., Heath, C.W., 1998. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes & Control*, **9**(4):403-410.
- Canbolat, O., Durak, İ., Çetin, R., Kavutçu, M., Demirci, S., Öztürk, S., 1996. Activities of adenosine deaminase, 5' nucleotidase, guanase and cytidine deaminase enzymes in cancerous and non-cancerous human breast tissues. *Breast Cancer Research and Treatment*, **37**: 189-193.
- Chiou, Y.Y., Chiang, J.H., Hwang, J.I., Yen, C.H., Tsay, S.H., Chang, C.Y., 2004. Acinar cell carcinoma of the pancreas: clinical and computed tomography manifestations. *Journal of computer assisted tomography*, **28**(2):180-186.
- Carreras-Torres, R., Johansson, M., Gaborieau, V., Haycock, P.C., Wade, K.H., Relton, C.L., Brennan, P., 2017. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: A Mendelian randomization study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **109**(9).
- Cascinu, S., Falconi, M., Valentini, V., Jelic, S., 2010. ESMO Guidelines Working Group. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. **21**(5): 55-58.
- Canbolat, O., Durak, I., Çetin, R., 1996. Activity of adenosine deaminase, 5 nucleotidase, guanase and cytidin deaminase enzymes in cancerous and noncancerous human breast tissues. *Breast Canc Res Treat*. **38**: 189-93.
- Cakmak, A., Zeyrek, D., Atas, A., Celik, H., Aksoy, N., Erel, O., 2009. Serum prolidase activity and oxidative status in patients with bronchial asthma. *J Clin Lab Anal*. **23**: 132-138.
- Choi, J.Y., Kim, M.J., Kim, J.H., Kim, S.H., Lim, J.S., Oh, Y.T., Kim, K.W., 2006. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *American Journal of Roentgenology*, **187**(2), W178-W186.
- Calle, E.E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K., 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N.Engl J. Med*. **348**:1625-1638.

- Chotffner, E.G., Cloft, H. J., Tartaglia. A.P., Mitchell, S.B., 1987. Elevated adenosine deaminase activity and hereditary hemolytic anemia. *J.clin. Invest.***79**: 1001-1005.
- Canto, M.I., Hruban, R.H., Fishman, E.K., Kamel, I.R., Schulick, R., Zhang, Z., Klein, A.P., 2012. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology.* **142**(4): 796-804.
- Chan, JM., Wang, F., Holly, EA., 2007. Whole grains and risk of pancreatic cancer in a large population-based case control study in the San Francisco. *American Journal of Epidemiology.* **166**(10):1174-1185).
- Canbolat, O., Durak, İ., Çetin, R., Kavutçu, M., Demirci, S., Öztürk, S., 1996. Activities of adenosine, 5' nucleotidase, guanase and cytidine deaminase enzymes in cancerous and non-cancerous human breast tissues. *Breast Cancer Research and Treatment.* **37**: 189-193.
- Çiriş, İ., Bozkurt, K., Aydoğan, B., 2007. Cancer incidence in the city of Isparta. **17. Ulusal Patoloji Kongresi özet kitabı.** İstanbul, Mayıs 2011.
- Dissing, J., Kaudsen, B., 1972. Adenosine deaminase deficiency and combined immunodeficiency syndrome. *Lancet* **2**: 1316.
- DiMagno, EP., Reber, HA, Tempero, MA., 1999. AGA Technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *American Gastroenterological Association; Gastroenterology.* **117**(6):1464-84.
- Dobriła-Dintinjana, R., Vanis, N., 2012. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma, *Coll Antropol.* Sep;**36**(3):1063-7.
- Donovan, KA., Jacobsen, PB., 2007. Fatigue, depression, and insomnia: evidence for a symptom cluster in cancer. *Semin Oncol Nurs.***23**(2):127-35.
- Davis, MP., 2005. Integrating palliative medicine into an oncology practice. *Am J Hosp Palliat Care.* **22**(6):447-56.
- Dy, SM., Apostol, CC., 2010. Evidence-based approaches to other symptoms in advanced cancer. *Cancer J.***16**(5):507-13.
- Dandona, M., Gao, F., Linehan, DC., 2009. ABO Blood Group and the Risk of Pancreatic Cancer. *Nat Genet.* **41**: 986-90.
- Davidson, JR., MacLean, AW., Brundage, MD., Schulze, K., 2002. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med.***54**(9):1309-21.
- Durak, İ., Işık, A.C.Ü., Canbolat, O., Akyol, Ö., Kavutçu, M., 1993. Adenosine deaminase, 5'nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and non cancerous human laryngeal tissues. *Free radical Biology @Medicine* Vol.15.pp.681-684
- Durak, İ., Çetin, R., Canbolat, O., Çetin, D., Yurtaslanı, Z., Ünal, A., 1994. Adenosine deaminase, 5'nucleotidase guanase and cytidine deaminase in gastric tissues from patients with gastric cancer. *Cancer Lett.***15**;84(2):199-202
- Dobriła-Dintinjana, R., Vanis, N., 2012. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma. *Coll Antropol.* Sep;**36**(3):1063-7.
- Dolanmaz, D., Öztürk, A., 1998. *Kanseröz ve Nonkanseröz Baş-Boyun Bölgesi Dokularında Adenin Deaminaz Enzim Aktivitesinin İncelenmesi.* A.Ü.Sağlık Bilimleri Ens. Ankara.
- Durak, I., Işık, A.C.Ü., Canbolat, O., Akyol, Ö., Kavutçu, M., 1993. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and non-cancerous human laryngeal tissues. *Free Radical Biology@Medicine* Vol.15,pp.681-684.

- Durak, İ., Çetin, R., Canbolat, O., Çetin, D., Yurtaslanı, Z., Ünal, A. 1994. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, guanase and cytidine deaminase in gastric tissues from patients with gastric cancer. *Cancer lett* **15**;84(2):199-202.
- Demirci, F., Gülşen, MT., 2006. Pankreas Adenokanserinde Klinik ve Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji*. **2**(34): 14.
- Dissing, J., Kaudsen, B., 1972. Adenosine deaminase deficiency and combined immunodeficiency syndrome. *Lancet* **2**: 1316.
- Dornand, J., Bonnafous, J.C., Favero, J., Manı, J.C., 1982. Ecto 5' nucleotidase and adenosine deaminase activities of lymphoid cells. *Biochemical Medicine* **28**: 144-156.
- Duell, E.J., 2012. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Molecular Carcinogenesis*. **51**(1):40-52.
- Delbeke, D., Martin, WH., 2001. Positron emission tomography imaging in oncology. *Rad Clin N Am*. **39**: 883-917.
- Dodds, KL., Collins-Thompson, DL., 1984. Nitrite tolerance and nitrite reduction in lactic acid bacteria associated with cured meat products. *Int J Food Microbiol*. **1**: 197-204.
- Dornand, J., Bonnafous, J.C., Favero, J., Manı, J.C., 1982. Ecto 5' nucleotidase and adenosine deaminase activities of lymphoid cells. *Biochemical medicine* **28**: 144-156
- Delibalta, M., Karnak, D., Beder, S., 2001. Yayma negatif akciğer tüberkülozunda bronkoalveoler lavajdaki adozin deaminaz aktivitesinin tanısal değeri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **49**: 237-45.
- Demirci, F., Gülşen, MT., 2006. Pankreas Adenokanserinde Klinik ve Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji*. **2**(34): 13-14.
- Duell, E.J., Holly, E.A., Bracci, P.M., Liu, M., Wiencke, J.K., Kelsey, K.T., 2002. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. *Journal of the National Cancer Institute*. **94**(4), 297-306.
- Duell, E.J., 2012. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Molecular Carcinogenesis*. **51**(1):40-52.
- Eppel, A., Cotterchio, M., Gallinger, S., 2005. Allergies are associated with reduced pancreas cancer risk. *Int J Cancer*, **121**:2241-45.
- Ekbom, A., McLaughlin, J.K., Karlsson, B.M., Nyrén, O., Gridley, G., Adami, H.O., Fraumeni, J.F. 1994. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **86**(8), 625-627.
- Eser, S.Y., Tuncer, A.M., 2009. *Türkiye'de kanser insidansı, Türkiye'de kanser kontrolü*. Koza Matbaacılık, Ankara 2009: 45-50
- Ewitt, J., Devereaux, BM., Lehman, GA., 2006. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. *Clin Gastroenterology and Hepatology*. **4**: 717-25.
- Engin, H, Bilir, C., Üstün, H., 2012. ABO blood group and risk of pancreatic cancer in a Turkish population in Western Blacksea region. *Asian Pac J Cancer Prev*. **13**(1):131-3.

- Ellsmere, J., Morteale, K., Sahani, D., Maher, M., Cantisani, V., Wells, W., Rattner, D., 2005. Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma?. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques*, **19**(3), 369-373
- Fernandez, E., La Vecchia, C., Porta, M., 1995. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas*. **11**(2): 185-189.
- Fujioka, S., Misawa, T., 2007. Preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels for the evaluation of curability and resectability in patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*.**14**: 539.
- Fernandez-del Castillo, C., 2017. Epidemiology and nonfamilial risk factors for exocrine pancreatic cancer. *Diane MF Savarese(Ed.)*,**105**:108-115.
- Fuchs, C.S., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Giovannucci, E.L., Hunter, D.J., Rimm, E.B., Speizer, F.E., 1996. A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer. *Archives of Internal Medicine*, **156**(19): 2255-2260.
- Gullo, L., Pezzilli, R., Morselli-Labate, AM., 1994. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med*; **331**: 81-84.
- Gupta, S., Wang, F., Elizabeth, A., Holly, P., Bracci, M., 2010. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking a population-based study. *Cancer Causes Control*. **21**(7): 1047–1059.
- Gupta, S., Vittinghoff, E., Bertenthal, D., 2006. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterology and Hepatology*. **4**: 1366-72.
- Genkinger, JM., Spiegelman, D., Anderson, K., 2011. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer*. **129**(7):1708-17.
- Greenlee, RT., Murray, T., Bolden, S., Wingo, P., 2000. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. **50**: 7-33.
- Greer, JB., Yazer, M., Raval, J., 2010. Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. **16**(44): 5588-91.
- Gupta, S., Wang, F., Elizabeth, A., Holly, P., Bracci, M., 2010. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking a population-based study. *Cancer Causes Control*. **21**(7): 1047–1059.
- Ghataorhe, P., Kurian, A., Pickart, A., 2007. A carrier of both MEN1 and BRCA2 mutations: case report and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet*.**179**(2): 89-92.
- Gloeckler, RL., Reichman, M.E., Lewis, DR., 2003. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist*.**8**(6): 541-52.
- Gapstur, S.M., Gann, P.H., Lowe, W., Liu, K., Colangelo, L., Dyer, A., 2000. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *Jama*, **283**(19): 2552-2558.
- Gupta, S., Wang, F., Elizabeth, A., Holly, P., Bracci, M., 2010. Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking a population-based study. *Cancer Causes Control*. **21**(7): 1047–1059.
- Gandini, S., Lowenfels, AB., Jaffee, E.M., 2005. Allergies and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **14**: 1908-1916

- Ghadirian, P., Baillargeon, J., Simard, A., 1995. Food habits and pancreatic cancer: a case control study, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **4**: 895-99.
- Gurusamy, K.S., Kumar, S., Davidson, B.R., Fusai, G., 2014. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Database of Systematic Reviews. **2** (2): CD010244.
- Gangi, S., Fletcher, J.G., Nathan, M.A., Christensen, J A., Harmsen, W.S., Crownhart, B.S., Chari, S.T., 2004. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. **182**(4): 897-903.
- Genkinger, J.M., Spiegelman, D., Anderson, K.E., 2009. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **18**: 765 -76.
- Giusti, G., 1974. Adenosinedeaminase. In: HV Bergmeyer and Weinheim (eds). *Methods of Enzymatic Analysis*. *Deerfield Beach, FL: Verlag Chemmie*, 1092-99.
- Gold, E.B., Gordis, L., Diener, M.D., Seltser, R., Boitnott, J.K., Bynum, T.E., Hutcheon, D.F., 1985. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer*, **55**(2), 460-467.
- Goldin, B.R., Gorbach, S.L., 1984. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr.* **39**: 756-61.
- Gencer, M., Aksoy, N., Dagli, E.C., 2011. Prolidase activity dysregulation and its correlation with oxidative-antioxidative status in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal.* **25**: 8-13.
- Goldberg, D.M., Spooner, R.J., 1983. "Methods of enzymatic analysis. *Bergmeyer HV*, **3**: 258-265.
- Govindan, R. 2011. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 35: *Cancer of the Pancreas: Surgical Management*.
- Harnack, L.J., Anderson, K.E., Zheng, W., 1997. Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas. the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **6**(12): 1081-86.
- Howe, G.R., Jain, M., Miller, A.B., 1990. Dietary factors and risk of pancreatic cancer: Results of a Canadian population-based case-control study. *International journal of cancer*, **45**(4), 604-608.
- Homsy, J., Walsh, D., Rivera, N., Rybicki, L.A., Nelson, K.A., Legrand, S.B, 2006. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer.* **14**(5):444-53.
- Hanley, A.J., Jonson, K.C., Villeneuve, P.J., 2001. Physical activity, antropometric factors and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer.* **94**:140-147.

- Hochwald, S.N., Rofsky, N.M, Dobryansky, M., Shamamian, P., Marcus, S.G.,1999. Magneticresonance imaging whit magnetic resonance cholangio pancreatography accuratelypredicts resectability of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg.* **3**: 506-511.
- Halfdanarson, T.R., Rabe, K.G., Rubin, J. Petersen, G.M., 2008. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of oncology*, **19**(10):1727-1733.
- Hwang, H.K., Kim, H., Kang, C.M., Lee, W.J., 2012. Serous cyst adenoma of the pancreas: appraisal of active surgical strategy before it causes problems. *Surgical endoscopy*, **26**(6):1560-1565.
- Heinemann, V., Haas, M., Boeck, S., 2013. Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, **24**(10): 2484-2492.
- Huang, B., Law, M.W., Khong, P.L., 2009 . Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*, **251**(1), 166-174.
- Hart, AR., 1999. Pancreatic cancer: any prospects for prevention?.*Postgraduate Medical Journal.* **75**(887):521-26).
- J.L., 2008. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **26**(28), 4557.
- Huang, J., Magnusson, M., Törner, A., Ye, W., & Duberg, A. S. (2013). Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *British journal of cancer*, **109**(11): 2917.
- Hoppin, J.A., Tolbert, P.E., Holly, E.A.,2000. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **9**: 199-205.
- Harris, RE. (2013). Epidemiology of pancreatic cancer. *Epidemiology of Chronic Disease. Jones & Bartlett.* pp. 181–190.
- Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., De González, A.B., Barzi, F., Woodward, M., 2005. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British journal of Cancer*, **92**(11), 2076.
- Habig, W.H., Pabst, M.J., Jakoby, W.B., 1974. Glutathione S- transferases. The first enzymmatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem*, **246**:7130-7139.
- Hoppin, J.A., Tolbert, P.E., Holly, E.A., 2002. Potential for selection bias with tumor tissue retrieval in molecular epidemiology studies. *Ann Epidemiol.* **12**(1): 1-6.
- Irwin, M., Clark, C., Kennedy,B., Christian- Gillin, J., Ziegler,M., 2003. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain Behav Immun.***17**(5):365-72
- Iodice,. S, Gandini, S., Maisonneuve, P., 2008. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis.*Langenbecks Arch Surg.* **393**: 535–45.
- Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Sasazuki, S., Noda, M., Tsugane, S., 2006. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine*, **166**(17): 1871-1877.
- Inoue-Choi, M., Flood, A., Robien, K., 2011. Nutrients, food groups, dietary patterns, and risk of pancreatic cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **20**(4):711-714.
- International Agency for Researc on Cancer. Vol 8. Fruit and Vegetables. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer., 2003. *IARC Handbooks of Cancer Prevention.*

- Iodice, S., Gandini, S., Maisonneuve, P., 2008. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. **393**:535-545.
- Jiménez-Gordo A.M., Feliu, J., Martínez, B., De-Castro, J., Rodríguez-Salas, N., Sastre, N., 2009. Descriptive analysis of clinical factors affecting terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. **17**(3):261-9.
- Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., 2010. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. **60**: 277-300.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., 2008. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. **58**(2): 71 - 96.
- Jansen, J.R., Robinson, D.P., Stolzenberg-Solomon, R.Z., 2011. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. *Cancer Causes and Control*. **22**(12):1613-25.
- Ji, B.T., Chow, W.H., Gridley, G., 1995. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. **4**: 88 5-93.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D., 2011. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**(2), 69-90.
- Jee, S.H., Ohrr, H., Sull, J.W., Yun, J.E., Min, J., Samet, J.M., 2005. Fasting Serum Glucose Level and Cancer Risk in Korean Men and Women—Reply. *Jama*, **293**(18), 2210-2211.
- Jiao, L., Berrington De Gonzalez, A., Hartge, P., 2010. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: A pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. **21**: 1305-1314.
- Kauppinen, T., Partanen, T., Degerth, R., 1995. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology*. **6**(5): 498-502.
- Koorstra, J.B., Hustinx, S.R., Offerhaus, G.J., 2008. Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatology*, **8**(2): 110-25.
- Krejs, G.J., 2010. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors. *Digestive Dis*. **28**(2): 355-58
- Kayaalp, S.O., 1998. "*Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar*". *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, cilt 1, 8.basım, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1007-1072.
- Karaöz, E., 2002. *Özel Histoloji*. SDÜ Yayın No:29,s.117-122.
- Kleeff, J., Michalski, C., Friess, H., 2006. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas*. **33**(2): 111-18.
- Kaneko, O.F., Lee, D.M., Wong, J., Kadell, B.M., Reber, H.A., Lu, D.S., Raman, S.S., 2010. Performance of multidetector computed tomographic angiography in determining surgical resectability of pancreatic head adenocarcinoma. *Journal of computer assisted tomography*. **34**(5), 732-738.
- Kelbel, C., Stumpf, B., Schmidt, W., 1995. Role of serum adenosine deaminase as an immune parameter of tuberculosis. *Pneumologie*, **49**: 684-8.
- Kalapothaki, V., Tzonou, A., Hsieh, C.C., 1993. Karakatsani A, Trichopoulou A, Toupadaki N, Trichopoulos D. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control*. **4**:383-389.
- Koehler, L.H., Benz, E.J., 1962. Serum adenosine deaminase methodology and clinical applications. *Clin Chem*. **8**: 133-40.

- Karlson, B.M., Ekbom, A., Josefsson, S., 1997. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis. *Gastroenterology*, **113**:587-592.
- Kananbala, S., Mangvung-Jamkhoneng, H., 2010. Secondary metabolites of curcuma species. *International Journal of Applied Agricultural Research*, **5**(3):355-9.
- Komurcu, S., Nelson, K.A., Walsh, D., Donnelly, S.M., Homsı, J., Abdullah, O., 2000. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol* , **27**(1):24-33.
- Karabulut, S., Karabulut, M., Afşar, Ç.U., Halil, A., GÜVELİ, M.E., ÜNSAL, M.G., Faruk, T., 2015. Pankreatik Adenokanserde Sirkülasyondaki Proinflamatuvar Sitokin Düzeylerinin Klinik Önemi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, **78**(4):102-109.
- Kuyucu, N., Karakurt, C., Bilaloglu, E., 1999. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis. Diagnostic value in serum. *J Trop Pediatr*, **45**: 245-7.
- Kaaks, R., Lukanova, A., 2001. Energy balance and cancer. *Proc Nutr Soc*, **60**: 91-106.
- Klimstra, D.S., Modlin, I.R., Coppola, D., Lloyd, R.V., Suster, S., 2010. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, **39**(6): 707-712.
- Klein, A.P., Hruban, R.H., Brune, K.A., Petersen, G.M., Goggins, M., 2001. Familial pancreatic cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, **7**(4): 266-273.
- Laheru, D., Biedrzycki, B., Thomas, A.M., Jaffee, E.M., 2005. Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. *Methods Mol Med*. **103**:299-327.
- Laheru, D., Jaffee, E.M., 2005. *Immunotherapy for pancreatic cancer-science driving clinical progress*. *Nat Rev Cancer*, **5**:459-67.
- Li, D., Tang, H., Hassan, M.M., 2011. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*. **22**(2):189-97.
- Larsson, S.C., Wolk, A., 2012. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer*. January 31: **106**(3):603-607).
- Li, D., Morris, J.S., Liu, J., 2009. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*, **301**:2553-2562.
- Lochan, R., Daly, A.K., Reeves, H.L., 2011. Family History of Cancer and Tobacco Exposure in Index Cases of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Hindawi Publishing. *Corporation Journal of Oncology Volume*, **340**(12):1200-1215
- Lev-Ari, S., Starr, A., Vexler, A., Karaush, V., Loew, V., Greif, J., 2006. Inhibition of pancreatic and lung adenocarcinoma cell survival by curcumin is associated with increased apoptosis, down-regulation of COX-2 and EGFR and inhibition of Erk1/2 activity. *Anticancer Res*, **26**(6B):4423-30.
- Lee, K., Cho, M., Miaskowski, C., Dodd, M., 2004. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. *Sleep Med Rev*; **8**(3):199-212
- Li, J., Wientjes, M.G., Au, J.L., 2010. Pancreatic Cancer: Pathobiology, Treatment Options, and Drug Delivery. *AAPS J* ; **12**(2):223-32.
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., 2004. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, **34**(5):198-202.
- Lin, Y., Yagyu, K., Egawa, N., 2011. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies. *J.Epidemiol*, **21**(1): 2-12.

- Levin, D.L., Conelly, R.R., Devesa, S.S., 1981. Demographic characteristics of cancer of the pancreas: Mortality, incidence and survival. *Cancer*, **47**: 1456-68.
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Di Magno E.P., 1997. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst.* **89**(6): 442-46.
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., 1993. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*, **328**: 1433-37.
- Li, D., Morris, J.S., Liu, J., 2009. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*, **301**: 2553-2562.
- Lee, M.S., Hsu, C.C., Wahlqvist, M.L., 2011. Type 2 diabetes increase and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese. *BMC Cancer*, **11**:20 -60.
- Lynch, S.M., Vrieling, A., Lubin, J.H., 2009. Cigarette smoking and pancreatic cancer: A pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*, **170**:403-413.
- La, V., Negri, C., 1997. Fats in seasoning and the relationship to pancreatic cancer. *Eur J Cancer Prev*, **6**: 370-373.
- Larsson, S.C., Hakanson, N., Permert, J., 2006. Meat, fish, poultry and egg consumption in relation to risk of pancreatic cancer: a prospective study. *International Journal of Cancer*, **118**(11):2866-70.
- Lampe, J.W., 1999. Health effects of vegetables and fruit. *Am J Clin. Nutr.* **70**(3): 475-90.
- Laura, N.A., Cotterchio, M., Gallinger, S., 2009. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control*, **20**: 825-834.
- Laffan, T. A., Horton, K.M., Klein, A.P., Berlanstein, B., Siegelman, S.S., Kawamoto, S., Hruban, R.H., 2008. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *American Journal of Roentgenology*, **191**(3): 802-807.
- Lin, Y., Yagyu, K., Egawa, N., 2011. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies. *J.Epidemiol.* **21**(1).
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Di Magno, E.P., 1997. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *International Hereditary Pancreatitis Study Group*. *J.Natl.Cancer Inst.* **89**(6): 442-46.
- Lupi, A., Tenni, R., Rossi, A., Cetta, G., 2008. Forlino A. Human proline aminopeptidase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. *Amino Acids*; **35**: 739-752.
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Di Magno, E.P., 1997. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *International Hereditary Pancreatitis Study Group*. *J Natl Cancer Inst.* **89**(6): 442-46.
- Lizuka, H., Kouzumi, H., Kamigaki, K., Aoyagi, T., Miura, Y., 1981. Two forms of adenosine deaminase in pig epidermis. *J.Dermatol.* **8**: 91-95.
- Light, R.W., 1995. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (ed). *Pleural Diseases*. *Baltimore: Williams & Wilkins*, **95**(8): 36-74.

- Lupi, A., Rossi, A., Campari, E., 2006. Molecular characterization of six patients with prolylase deficiency; identification of the first small duplication in the prolylase gene and of a mutation generating symptomatic and asymptomatic outcomes within the same family. *J Med Genet.* **43**(15):58-65.
- Lupi, A., Tenni, R., Rossi, A., Cetta, G., Forlino, A., 2008. Human prolylase And prolylase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. *Amino Acids*, **35**: 739-752.
- Li, D., Tang, H., Hassan, M.M., 2011. Diabetes and risk of pancreatic cancer. *Cancer Causes Control*, **22**:189-197
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., 2004. Epidemiology and prevention of pancreatic cancer. *Jpn J.Clin.Oncol.* **34**(5): 238-44.
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D.C., 2000. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. *Medical Clinics*, **84**(3). 565-573.
- Lizuka, H., Kouzumı, H., Kamıgaki, K., Aoyagi, T., Miura, Y., 1981. Two forms of adenosine deaminase in pig epidermis. *J.Dermatol.* **82**(16):91-95.
- Michaud, D.S., Giovannucci, E., Willett, W.C., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Fuchs, C.S. 2001. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama*, **286**(8):921-929.
- Malone, M., Harris, A.L., Luscombe, D.K., 1994. Assessment of the impact of cancer on work, recreation, home management and sleep using a general health status measure. *J R Soc Med.* **87**(7): 386-9.
- Tuncer, M., 2009. *Türkiye’de Kanser Kontrolü*. T.C. Sağlık Bakanlığı; s: 35
- Megibow, A.J., Zhou, X.H., Rotterdam, H., Francis, I., Zerhouni, E., Balfe, D., Weinreb, J.C., Aisen, A., Kuhlman, J., 2005. Heiken, J.P., Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability- report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. **195**: 327-332.
- Mills, S.E., 2010. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. *Lippincott Williams & Wilkins*, Cilt 2, Philadelphia s: 1442-43.
- Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B., 2010. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Digestive Diseases*. **28**(4-5): 645-56.
- Mills, S.E., 2010. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. *Lippincott Williams & Wilkins*, Cilt 2, Philadelphia p: 1442-1443.
- Mahale, P., Torres, H.A., Kramer, J.R., Hwang, L.Y., Li, R., Brown, E L., Engels, E.A., 2017. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry based case control study. *Cancer*, **123**(7): 1202-1211.
- Meydani, S.D., Ha, W.K., 2000. Immunologic effects of yogurt. *Am J Clin Nutr.* Apr; **71**(4): 861-72.
- Mollberg, N., Rahbari, N.N., Koch, M., Hartwig, W., Hoeger, Y., Büchler, M.W., & Weitz, J., 2011. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*, **254**(6):882-893.
- Mirjam, M.H., Bas, A., Goldbohm, R.A., 2011. Physical activity, energy restriction and the risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr.* November vol. 94 no. 51314-23.
- Megibow, A.J., Zhou, X.H., Rotterdam, H., Francis, I.R., Zerhouni, E.A., Balfe, D.M., Weinreb, J.C., Aisen, A., Kuhlman, J., Heiken, J., 1995. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability- report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. **195**: 327-332.

- Memişoğulları, R., 2005. *Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi*. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. **3**: 30–39.
- Mao, J.J., Armstrong, K., Bowman, MA., Xie, S.X., 2007. Kadakia R, Farrar JT. Symptom burden among cancer survivors: impact of age and comorbidity. *J Am Board Fam Med*.**20** (5): 434-4.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., 1986. *Harper's Biochemistry*. **22**(12):342-355.
- Midwinter, M.J., Beveridge, C.J., Wilsdon, J.B., Bennett, M.K., Baudouin, C.J., Charnley, R.M., 1999. Endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg*. **86**: 189-193.
- Mills, S.E., 2010. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. *Lippincott Williams & Wilkins*, Cilt 2, Philadelphia.51(45): 1442-1443.
- Maisonneuve, P., Lowenfels, AB., 2010. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Digestive Diseases*,**28**(4-5):645-56.
- Michaud, D.S., Liu, S., Giovannucci, E., Willett, W.C., Colditz, G. A., Fuchs, C.S., 2002., Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*, **94**(17):1293-1300.
- Martin, S.K., Agarwal, G., Lynch, G.R. 2009. Subcutaneous fat necrosis as the presenting feature of a pancreatic carcinoma: the challenge of differentiating endocrine and acinar pancreatic neoplasms. *Pancreas*, **38**(2): 219-222.
- Mertz, H., Sechopoulos, P., Delbeke, D., Leach, S.D., 2000. EUS, PET and CT scanning forevaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. **52**: 367-371.
- Midwinter, M.J., Beveridge, C.J., Wilsdon, J.B., Bennett, M.K., Baudouin, C.J., 1999. Charnley RM: Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg*.**86**: 189-193.
- Morin, C.M., Hauri, P.J., Espie, C., Spielman, A., Buysse ,D., Bootzin, R., 1999. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, **22**(8):1134-56.
- Myara, I., Charpentier, C., Lemonnier, A., 1982. Optimal conditions for prolidase assay by proline colorimetric determination: application to iminodipeptiduria. *Clin. Chim. Acta*. **125**: 193– 205.
- Mannervik, B., Guthenberg, C., 1981. Glutathionetransferase (human plasenta). *Meth.Enzymol*. **77**: 231-235.
- Mao JJ, Armstrong K, Bowman MA, Xie SX, Kadakia R, Farrar JT. 2007.Symptom burden among cancer survivors: impact of age and comorbidity. *J Am Board Fam Med* ;20(5):434-43.
- Nakase, A., Watsumoto, Y., Uchida, K., 1977. Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region; cumulative results in 5 7 institutions in Japan. *Ann. Surg*. 185: 52.
- Neoptolemos, J.P., Stocken, D.D., Dunn, J.A., Almond, J., Beger, H. G., Pederzoli, P., Buckels, J., 2001. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Annals of surgery*, **234**(6), 758.

- Norell, S.E., Ahlbom, A., Erwald, R., Jacobson, G., Lindberg-Navier, I., Olin, R., Wiechel, K.L., 1986. Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *American journal of epidemiology*, **124**(6), 894-902.
- Norell, S.E., Ahlbom, A., Erwald, R., Jacobson, G., Lindberg-Navier, I., Olin, R., Wiechel, K.L. 1986. Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *American Journal of Epidemiology*, **124**(6):894-902.
- Neoptolemos, J.P., 2009. *Handbook of Pancreatic Cancer*. New York, Springer. p. 288.
- Nishikawa, H., Suga, M., Ando, M., 1988. Serum adenosine deaminase activity with *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest*, **94**:1315.
- Nöthlings, U., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., 2007. Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. **86**(5):1495-1501.
- Nöthlings, U., Wilkens, L.R., Murphy, S.P., Hankin, J.H., Henderson, B.E., Kolonel, L.N., 2005. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, **97**(19): 1458-1465.
- Olson, S.H., Kurtz, R.C. 2013. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *Journal of surgical oncology*. **107**(1): 1-7.
- Oosthizen, H.M., Ungerer, J., Bissbort, S.H., 1993. Kinetic determination of serum adenosine deaminase. *Clinical Chemistry*. **39**(10):2182-2185.
- Ojajarvi, I.A., Partanen, T.J., Ahlbom, A., 2000. Occupational exposures and pancreatic cancer: A meta-analysis. *Scand J Work Health Environ*. **33**(5): 325-35.
- Ottenhof, N.A., Milne, A.N., Morsink, F.H., 2009. Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men. *Arch. Pathol. Lab. Med* .**133**: 375-81.
- Oosthizen, H.M., Ungerer, J.P., Bissbort, S.H., 1993. Kinetic determination of serum adenosine deaminase. *Clinical Chemistry*, **39**(10): 2182-2185.
- Orphanidou, D., Goga, M., Rasidakis, A., 1996. Tumor necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Respir Med*. **90**: 95-8.
- Özkan, H., Ozturk, H., 2000. Pankreas kanserinde epidemiyoloji ve risk faktorleri. *MN-Klinik Bilimler*, **6**(1): 39-43.
- Özturk, H.S., Karaayvaz, M., Kacmaz, M., 1998. Activities of the enzymes participating in purine and free radical metabolism in cancerous human colorectal tissues. *Canc. Biochem. Biophys*. **16**: 157-68
- Öberg, K., Knigge, U., Kwekkeboom, D., Perren, A., 2012. ESMO Guidelines Working Group. 2012. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, **23**(7):124-130.
- Özdemir, A., Sözbilir, N.B., 2010. *Ratlara Farklı Çözücülerde Hazırlanarak verilen Mentha Spicata Lamiaceae Nane Ekstreleri ile Kuru tozunun kanda, β -Karoten, A, C Vitaminleri, Katalaz, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon Redüktaz, Melondialdehit, Superoksid dismutaz, Enzimleri ve Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkilerinin Araştırılması*. AKÜ, SB Enstitüsü. 2010-003.

- Pezzilli, R., Corinaldesi, R., Morselli-Labate, A., 2010. Pancreatic Cancer and Cancer Screening Programs From Nihilism to Hope, *JOP. J Pancreas*, **11**(6): 654-55.
- Pannala, R., Leirness, J.B., Bamlet, W.R., Basu, A., Petersen, G. M., & Chari, S. T. 2008. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer–associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, **134**(4):981-987.
- Papanikolaou, I.S., Karatzas, P.S., Triantafyllou, K., 2010. Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in. *World J Gastrointest Endosc.* **2**(10): 335–43.
- Phang, JM., Liu, W., Zabimyk, O., 2010. Proline metabolism and microenvironmental stress. *Annu Rev Nutr.* **30**: 441-463.
- Palka, J., Surazynski, A., Kama, E., 2002. Prolidase activity disregulation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, **49**: 1699-1703.
- Portenoy, R.K., Itri, L.M., 1999. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist*, **4**(1):1-10.
- Perek, S., 2002. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi*. Pankreas kanseri, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, s.218. No: 28,
- Palka, J., Surazynski, A., Karna, E., 2002. Prolidase activity disregulation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*, **49**: 1699-1703.
- Palesh, O.G., Roscoe, J.A., Mustian, K.M., Roth, T., Savard, J., Ancoli-Israel, S., 2010. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer. University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J Clin.Oncol.* **28**(2): 292-8.
- Piraz, M.A., Gakis, C., Budroni, M., Andreoni, G., 1978. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: An aid to differential diagnosis. *Br Med. J.* **2**:1751-2.
- Petersen, G.M., Amundadottir, L., Fuchs, C.S., 2010. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q22.1, 1p32.1 and 5p15.33. *Nat Genet.* **42**(3): 224–28.
- Harinasuf, P., Poonsopa, D., Roengmogkol, K., Charoensataporn, R., 2003. *Science Asia.* **29**: 109
- Perek, S., 2002. *Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; No: 28, s. 217-218.206
- Poplack, G., Blatt, J., Reaman, G., 1981. Pürine pathways enzymes abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* **41**:4821-4832
- Palmucci, S., Uccello, A., Leone, G., Failla, G., Ettorre, G.C., 2012. Rare pancreatic neoplasm: MDCT and MRI features of a typical Solid Pseudopapillary Tumor. *Journal of Radiology Case Reports*, **6**(1), 17.
- Pannala, R., Leirness, J.B., Bamlet, W.R., Basu, A., Petersen, G.M., Chari, S.T., 2008. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer–associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*, **134**(4):981-987.
- Papavramidis, T., Papavramidis, S., 2005. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *Journal of the American College of Surgeons*, **200**(6): 965-972.
- Poplack, D.G., Blatt, J., Reaman, G., 1981. Pürine pathways enzymes abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* **41**:4821-4832.
- Puchalski, R.P., Fahl, E.E., 1990. Expression of Recombinant Glutathione S-Transferases: II. Ya, or Yb1 Confers Resistance to Alkylating Agents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **87**(15): 2443-47.

- Prokesch, R.W., Schima, W., Chow, L. C., Jeffrey, R.B. 2003. Multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma: diagnostic advances and therapeutic relevance. *European radiology*, **13**(9), 2147-2154.
- Ratech, H., Martiniuk, F., Borer, W.Z., 1988. Differential expression of adenosine deaminase isoenzymes in acute leukemia. *Blood*, **72**(5):1627-1632.
- Raymond, L., Infante, F., Tuyns, A.J., 1987. Diet and cancer of pancreas, *Gastroenterol Clin Biol*. Jun-Jul; **11**(6-7):488-92.
- Reddy, S., Cameron, J.L., Scudiere, J., Hruban, R.H., Fishman, E.K., Ahuja, N., Wolfgang, C.L., 2009. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. *Journal of the American College of Surgeons*, **208**(5): 950-957.
- Ryan, DP., Hong, TS., Bardeesy, N. (2014). Pancreatic adenocarcinoma. *N.Engl. J. Med.* **371** (11): 1039–49.
- Ratech, H., Martiniuk, F., Borer, W.Z., 1988. Differential expression of adenosine deaminase isoenzymes in acute leukemia. *Blood*, **72**(5):1627-1632
- Reyes-Gibby, C.C., Chan, W., Abbruzzese, J.L., Xiong, H.Q., Ho, L., Evans, D.B., 2007. Patterns of self-reported symptoms in pancreatic cancer patients receiving chemoradiation. *J. Pain Symptom Manage*, **34**(3):244-52.
- Rosai, J., 2004. Pancreas and ampullar region. Rosai and Ackerman's surgical pathology. China, *Elsevier*, 1061-1073
- Rose, D.M., Delbeke, D., Beauchamp, D., Chapman, W.C., Sandler, M.P., Sharp, K.W., 1998. 18-Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. *Ann Surg* **229**(64): 726-738.
- Roebuck, B.D., Baumgartner, K.J., 1993. Caloric restriction and intervention in pancreatic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res*, **53**(15):46-52.
- Roebuck, B.D., Yager, J.D., Longnecker, D.S., 1981. Dietary modulation of azaserine induced pancreatic carcinogenesis in rat. *Cancer Res*, **41**(36):888-93.
- Risch, H.A., Yu, H., Lu, L., Kidd, M.S., 2010. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, **102**(7): 502-505.
- Ramirez, P.J., Vickers, S.M., 2004. Current status of gene therapy for pancreatic cancer. *Curr Surg*. **61**(55):84-92.
- Rohrman, S., Linseisen, J., Nöthlings, U., Overvad, K., Egeberg, R., Tjønneland, A., Tumino, R., 2013. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*, **132**(3):617-624.
- Sing, S.M., Longmire, W.P., Reber, H.A., 1990. Surgical palliation for pancreatic cancer: The UCLA experience. *Ann Surg*. **212**:132-39.
- Sevinç, M.M., 2006. "Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümünün değeri". Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Birinci Genel Cerrahi Kliniği*, İstanbul.

- Savard, J., Simard, S., Blanchet, J., Ivers, H., Morin, C.M., 2001. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Slee*, **24**(5):583-90.
- Stratton, M.R., Campbell, P.J., Futreal, P.A. 2009. The Cancer Genome. *Nature*, **458**(9): 719-24.
- Smith, S.L., Basu, A., Rae, D.M., Sinclair, M., 2007. Preoperative staging accuracy of multidetector computed tomography in pancreatic head adenocarcinoma. *Pancreas*, **34**(2), 180-184.
- Semelka, R.C., Kelekis, N.L., Molina, P.L., Sharp, T.J., Calvo, B., 1996. Pancreatic masses whitinconclusive findings on spiral CT: is there a role for MRI? *J.Magn Reson Imaging*, **6**: 585-588.
- Selenskas, S., Teta, M.J., Vitale, J.N., 1995. Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins. *Am J.Int.Med.* **28** (3): 385-398.
- Stolzenberg-Solomon, R.Z., Adams, K., Folsom, A.R., 2008. Adiposity, physical activity and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort. *Am J Epidemiol*, **167**(102):586-97.
- Stolzenberg-Solomon, R.Z., Pietinen, T., 2002. A prospective study of medical conditions, antropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Causes Control*, **13**: 417-26.
- Soler, M., Chatenoud, L., La Vecchia, C., Francheschi, S., Negri, E., 1998. Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study. *Eur J Cancer Prev.* **7**: 455-460.
- Soriano, A., Castells, A., Ayuso, C., Ayuso, J.R., De Caralt, M.T., Ginès, M.À., Feu, F., 2004. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *The American Journal of Gastroenterology*, **99**(3):492.
- Sierzega, M., Popiela, T., Kulig, J., 2006. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with nodepositive pancreatic head cancer. *Pancreas*. **33**(3):240-245.
- Savard, J., Morin, C.M., 2001. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J.Clin Oncol*, **19**(3):895-908.
- Sezen, Y., Bas, M., Altiparmak, H., 2010. Serum prolidase activity in idiopathic and ischemic cardiomyopathy patients. *J.Clin. Lab.Anal.* **24**: 213-218.
- Stolzenberg-Solomon, R.Z., Graubard, B.I., Chari, S., Limburg, P., Taylor, P.R., Virtamo, J., Albanes, D., 2005. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *Jama*, **294**(22): 2872-2878.
- Semelka, R.C., Kelekis, N.L., Molina, P.L., Sharp, T.J., Calvo, B., 1996. Pancreatic masses whitinconclusive findings on spiral CT: is there a role for MRI? *J Magn Reson Imaging*. **6**: 585-588.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., 2018. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. **68**(1):7-30.
- Sandra, L., Hagen-Ansert, A.O. 2015. *Tanisal Ultrasonografi*. 5. Bask1, s.219
- Sluijs, I., Vander Schouw, Y.T., 2010. Carbohydrate quantity and quality and risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL) study. *Am J Clin Nutr*. **92**(4):905-911.

- Schulze, M.B., Liu, S., Rimm, E.B., 2004. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* **80**(2):348–356.
- Stoita, A., Earls, P., Williams, D., 2010. Pancreatic solid pseudopapillary tumours–EUS FNA is the ideal tool for diagnosis. *ANZ journal of surgery*, **80**(9):615-618.
- Seufferlein, T., Bachet, J.B., Rougier, P., 2012. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO–ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, **23**(7): 33-40.
- Shrinath, M., Walter, J.H., Haeney, M., Couriel, J.M., Lewis, M.A., Herrick, A.L., 1997. Prolidase deficiency and systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. **76**: 441-444.
- Schnelldorfer, T., & Sarr, M. G. (2009). Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Archives of Surgery*, **144**(12), 1179-1184.
- Shires, G. T., & Wilfong, L. S. (2016). Pancreatic cancer, cystic pancreatic neoplasms, and other nonendocrine pancreatic tumors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. 2000. Evaluation of chronic insomnia. *An American Academy of Sleep Medicine review*. *Sleep*; **23**(2):243-308.
- Segura, R.M., Pascual, C., Ocana, I., 1989. Adenosine deaminase in body fluid: A useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem*; **22**: 141-8.
- Şahin, F., Taşpınar, M., Sunguroğlu, A., 2007. Pankreatik Kanserin Moleküler Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **27**(4), 560-566.
- Şahin, F., Taşpınar, M., Sunguroğlu, A., 2007. Pankreatik kanserin moleküler patogenezi. *Türkiye Klinikleri*, **27**(4):561.
- Tranah, G.J., Holly, E.A., Wang, F., 2011. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer. *BMC Cancer* , **11**:138.
- Tözün, N., Şimşek, H., Özkan, H., Şimşek, İ., Gören, A., 2007. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. *Pankreas Neoplazmaları*, s.204.
- Trichopoulos, D., 1993. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control*, **4**:383–389.
- Trikudanathan, G., Dasanu, C.A., 2010. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a distincy clinicopathologic entity. *South Med J*, **103**:903-908.
- Turna, H., Demir, G., 2002. Pankreas kanseri tedavisine medikal onkolojik yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. *Sürekli Tıp Eğitimi etkinlikleri Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum* dizisi, s: 231-36.
- Topuz, E., Demir, C., Topuz, E., Aykan, N.F., 1998. Sindirim sistemi kanserlerinde epidemiyoloji. *Sindirim sistem kanserleri*. İstanbul: Argos Yayıncılık: 3-11.
- Theobald, D.E., 2004. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clin Cornerstone*; **6** Suppl 1D:S15-21.

- Tomazic, A., 2000. Preoperative staging of periampullar with US, CT, EUS and CA 19-9. *Hepato- Gastroenterology*.**47**: 1135-1137.
- Tanase, C.P., Neagu, A.I., Necula, L.G., Mambet, C., Enciu, A.M., Calenic, B., Albulescu, R.,2014. Cancer stem cells: involvement in pancreatic cancer pathogenesis and perspectives on cancer therapeutics.*World Journal of Gastroenterology:WJG*,**20**(31):10790.
- Tanaka, M., Fernández-del Castillo, C., Adsay, V., Chari, S., Falconi, M., Jang, J. Y., ... & Shimizu, M. 2012. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*, **12**(3), 183-197.
- Tranah, G.J., Holly, E.A., Wang, F., 2011. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer. *BMC Cancer*,**11**:138.
- Talamini, G., Falconi, M., Bassi, C., 1999. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. **94**: 1253-1260.
- Tobias JS, Hochhauser D. 2014. *Cancer and its Management* (7th ed.). p. 297.
- Ungerer, J.P., Oosthuizen, H.M., Bissbort, S.H., Vermaak, W.J.H., 1992. Serum adenosine deaminase: Isoenzymes and diagnostic application. *Clin Chem*. **38**: 1322-6.
- Vincent, A., Herman, J., Schulick, R., Hruban, R.H., Goggins, M., 2011. Pancreatic cancer. *The Lancet*, **378**(191): 607-620.
- Vives, J.L., Rozman, C., Pujades, M.A. 1988. Combined assay of adenosine deaminase, purine nucleotidase and lactate dehydrogenase in the early clinical evaluation of B-chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Hematology*, **27**:157-62.
- Vives, J.L., Rozmac, P., 1988. Combined assay of adenosine deaminase, purine nucleotidase and lactate dehydrogenase in the early clinical evaluation of B, chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of hematology*. **27**: 157-62
- Vgontzas, AN. Chrousos, GP. 2002. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*;**31**(1):15-36.
- Yuan, C., Bao, Y., Wu, C., Kraft, P., Ogino, S., Wolpin, B.M., 2013. Prediagnostic body mass index and pancreatic cancer survival. *Journal of Clinical Oncology*, **31**(33): 4229.
- Ye, W., Lagergren, J., Weiderpass, E., 2002. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut*,**51**(2): 236-39.
- Yoshida, T., Ohnami, S., Aoki, K., Development of gene therapy to target pancreatic cancer. *Cancer Sci*. **95**: 283-9.
- Young, J.X. Asiré, A. J., Pollack, E.S., 1978. *Seer Program: Cancer Incidence and Mortality in the United States 1973-1976*. Bethesda, United States Department of Health. Education and Welfare.

- Yoon, S.H., Lee, J.M., Cho, J.Y., Lee, K.B., Kim, J.E., Moon, S.K., Lee, J.Y., 2011. Small (≤ 20 mm) pancreatic adenocarcinomas: analysis of enhancement patterns and secondary signs with multiphasic multidetector CT. *Radiology*, **259**(2): 442-452.
- Zhao, Z., Li, C., Xi, H., Gao, Y., Xu, D., 2015. Curcumin induces apoptosis in pancreatic cancer cells through the induction of forkheadbox O1 and inhibition of the PI3 K/Akt pathway. *Mol Med Rep*, **12**(4):5415-22.
- Zhan, H.X., Xu, J.W., Wu, D., Zhang, T.P., Hu, S.Y., 2015. Pancreatic cancer stem cells: new insight into a stubborn disease. *Cancer letters*, **357**(2):429-437.
- Zhang, J., Dhakal, I., Ning, B., Kesteloot, H. 2008. Patterns and trends of pancreatic cancer mortality rates in Arkansas, 1969–2002: a comparison with the US population. *European Journal of Cancer Prevention*, **17**(1): 18-27.
- Zhang, J., Dhakal, I.B., Gross, M.D., 2009. Physical activity, diet and pancreatic cancer: a population –based, case-control study in Minnesota. *Nutr Cancer*, **61**:457-65.
- Wang, Z., Zhang, Y., Banerjee, S., Li, Y., Sarkar, F., 2006. Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells. *Cancer*; **106**(11):2503- 13.
- Wolfgang, C. L., Herman, J.M., Laheru, D.A., Klein, A.P., Erdek, M.A., Fishman, E.K., Hruban, R.H., 2013. Recent progress in pancreatic cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **63**(5): 318-348.
- Warshaw, A.L., Castillo, C.F.D., 1992. Pancreatic carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **326**(7), 455-465.
- Wilkowski, R., Boeck, S., Ostermaier, S., 2009. Chemoradiotherapy with concurrent gemcitabine and cisplatin with or without sequential chemotherapy with gemcitabine-cisplatin vs chemoradiotherapy with concurrent 5-fluorouracil in patients with locally advanced pancreatic cancer – a multi-centre randomised phase II study, *British Journal of Cancer*, **101**: 1853-59.
- Wolpin, B.M., Kraft, P., Gross, M, 2010. Pancreatic Cancer Risk and ABO Blood Group Alleles: Results from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Cancer Res*, **70**: 1015-23.79
- Wolpin, B.M., Chan, A.T., Hartge, P., 2009. ABO Blood Group and the Risk of Pancreatic Cancer. *JNCI* ,**101**(6): 424-31.
- Welsch, T., Kleff, J., Seitz, H.K., 2006. Update on pancreatic cancer and alcohol associated risk. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **21**(3): 69-75.
- Wang, H., Diepgen, T.L., 2005. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy*, **60**:1098-1111.
- Wolpin, B.M., Chan, A.T., Hartge, P., 2009. ABO blood group and risk of pancreatic cancer. *J.Natl Cancer Inst.* Mar 18, **101**(6):424-31.
- Wideroff, L., Gridley, G., Chow, W.H., Linet, M., Møller, L., Olsen, J. H., Borch-Johnsen, K., 1997. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *Journal of the National Cancer Institute*, **89**(18):1360-1365.



- Wolpin, B.M., Bao, Y., Qian, Z.R., Wu, C., Kraft, P., Ogino, S., Sesso, H.D.,2013. Hyperglycemia, insulin resistance, impaired pancreatic β -cell function, and risk of pancreatic cancer.*Journal of the National Cancer Institute*,105(14):1027-1035.
- Winter, J.M., Cameron, J.L., Lillemoe, K.D., Campbell, K.A., Chang, D., Riall, T.S., Schulick, R.D., 2006. Periampullary and pancreatic incidentaloma: a single institution's experience with an increasingly common diagnosis. *Annals of Surgery*, **243**(5):673.
- Weaver, R.F., Hedrick, P.W.1997. *Genetics*. Wm. Dubuque C: **Brown Publishers**, 482-503.
- Walsh, D., Rybicki, L.2006. Symptom clustering in advanced cancer. *Support Care Cancer*;**14**(8):831-6.



EKLER

Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
Versiyon No :12	Yayın Tarihi: 01.11.2014	Revizyon No :02	Revizyon Tarihi: 28.02.2017	Sayfa sayısı :1/2		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pankreas Kanselerinde Prolidaz, Adenozindeaminaz, Glutasyon S-Transferaz Ve Glutasyonredüktaz Enzimlerin Ortalama Değerleri İncelenmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	BİLGİLENDİRİLMİŐ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	ILAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/13	Tarih: 13/09/2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzm.Dr. Çayan ÇAKIR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Uzm.Dr. Çayan ÇAKIR	Kardiyoloji Uzmanı	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğrt. Üyesi Sinemis ÇETİN DAĞLI	Halk Sağlığı uzmanı	YYÜH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğrt. Üyesi Harun ARSLAN	Radyoloji Uzmanı	YYÜH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğrt. Üyesi Necatı ALMALI	Genel Cerrahi Uzmanı	YYÜH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Adem ŞAHİN	Avukat	İl Sağ Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Semra GÜMÜŐ GÜNDOZ	Aile Hekimliği	TuŐba İlçe Sağ Müd.	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
oŐkun ALPATA	Sağ. Per. Olm. Üye	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
uh. Alper BOZAN	Biyomedikal	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğrt. Üyesi Funda AYDIN	Analitik Kimya	YYÜH	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Ecz. Nojdar Gonca BOZKURT	Farmakoloji Alanı Doktora	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
r. Dr. Onur GÖKMEN	Göz Hastalıkları Uzmanı	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
n. Dr. Mustafa Şahin KİLİNÇER	Biyokimya Uzmanı	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Abdullah GÜL	Üroloji Uzmanı	VEAH	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Uzm.Dr. Çayan ÇAKIR						
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.						

	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
Versiyon No :12	Yayın Tarihi: 01.11.2014	Revizyon No :02	Revizyon Tarihi: 28.02.2017	Sayfa sayısı :1/1

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pankreas Kanserlerinde Prolidaz, Adenozindeaminaz, Glutatyon S-Transferaz Ve Glutatyonredüktaz Enzimlerin Ortalama Değerleri İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Süphan Mahallesi Hava Yolu Kavşağı 1. Kilometre Galeriler Sitesi Karşısı C/Blok 4.Kat. No:128 / VAN
	TELEFON	0(432) 215 7601 Dahili 23650
	FAKS	0(432) 212 1954
	E-POSTA	Vaneah.etikkurulu@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Biyolog Maşallah ERMAYA				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	S.B.Ü.Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanının
İmzası/Adı/Soyadı:
za:

S.B.Ü. Van E. ve A. Hast.
Uz. Dr. S. AKTİR
Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek 2. Tez Orijinallik Raporu

T.C VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU	
Tarih: 04.07.2015	
Tez Başlığı / Konusu: Pankreas kanserlerinde p16 ^{ink4a} adepsi deaminaz güçlüğüne ilişkili ve p16 ^{ink4a} s-transkript etimlenmesi ortalemi dejenere indeni	
Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 120 sayfalık kısmına ilişkin, 04.07.2015 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Enstitü intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 7 (Yedi) dir.	
Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir: - Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)	
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.	
Gereğini bilgilerinize arz ederim.	04/07/2015 Tarih ve İmza M. Şen
Adı Soyadı: M. Şen Ermita	
Öğrenci No: 17910002077	
Anabilim Dalı: Kimya	
Programı: Kimya-Biyokimya	
Statüsü: Y. Lisans <input checked="" type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/>	
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR
Prof. Dr. Halit DEMİR (Unvan, Ad Soyad, İmza)	Doç. Dr. Serhat KARACA Enstitü Müdür Yrd. (Unvan, Ad Soyad, İmza)



ÖZ GEÇMİŞ

Bitlis'in Güroymak ilçesine bağlı Günkırı Beldesi'nde 1988 yılında doğdu. İlkokul ve ortaokulu beldede, liseyi de ilçede tamamladı. 2009'da Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Biyoloji Bölümüne başladı. 2013'te Van Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği'ne memur olarak atandı. 2014'te Biyoloji Bölümü'nden mezun oldu. 2014'te aynı üniversitenin Biyoloji Bölümü'nde Botanik Anabilim Dalı'nda yüksek lisansa başladı ayrıca tekrar sınavı kazanıp Biyolog olarak atanıp Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Biyolog olarak çalışmaya başladı. 2016'da Botanik anabilim dalındaki kaydını silip tekrar sınava girdi ve 2017'de Kimya Bölümü'nde Biyokimya Anabilim dalı'nda yüksek lisansa başladı ve 2019'da mezun oldu.