

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**2013 YILINDA KLİNİĞİMİZCE PANKREAS KANSERİ TANISI
KONULAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ İLE
KANSER GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLİ OLABİLECEK RİSK
FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ**

Uzm. Dr. Coşkun T. DEMİREKİN

**TIPTA YANDAL UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Altuğ ŞENOL

ISPARTA - 2014

ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalında sürdürdüğüm yandal asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet ŞAHİN'e

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Altuğ ŞENOL'a ve Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR'a, katkıları için Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Ali Vasfi AĞLARCI'ya

Yanda eğitimim sürecince emeği geçen tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları AD'da çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca özveri ve hoşgöruları ile bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve her konuda yanımda yer alan, desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Zeynep Demirekin ve kızım Betül Demirekin'e sonsuz teşekkür ederim

Dr. Coşkun Tolga DEMİREKİN
Isparta 2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi.....	4
2.3. Histoloji.....	6
2.4. Fizyoloji	8
2.5. Pankreas Hastalıkları.....	10
2.6. Pankreas Adenokarsinomu.....	11
2.6.1. Epidemiyoloji.....	11
2.6.2. Etyoloji.....	11
2.6.3. Patoloji	19
2.6.4. Pankreas Kanseri ve Genetik	21
2.6.5. Klinik Belirtiler	25
2.6.6. Tanı	26
2.6.6.1. Laboratuvar İncelemeleri	27
2.6.6.2. Görüntüleme Yöntemleri	27
2.6.6.2.1. Ultrasonografi (USG)	27
2.6.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	28
2.6.6.2.3. Manyetik Rezonans (MR) ve Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP).....	28
2.6.6.2.4. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)	29
2.6.6.2.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	29
2.6.6.2.6. Endoskopik Ultrasonografi.....	29
2.6.6.2.7. Anjiyografi	30
2.6.6.3. Aspirasyon Sitolojisi	30
2.6.7. Evreleme	31
2.6.8. Tedavi.....	32

2.6.8.1. Cerrahi Tedavi.....	32
2.6.8.2. Kemoradyoterapi.....	35
2.6.8.3. Palyatif Tedaviler.....	36
2.6.9. Prognoz	37
3. MATERİYAL ve METOD	38
3.1. Hastalar	38
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	49
ÖZET.....	57
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	59

SİMGELER ve KISALTMALAR

GİS	: Gastrointestinal Sistem
HDL	: High Dansite Lipoprptein
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
ASCO	: European Study Group for Pancreatic Cancer
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
FHIT	: Frajil histidin triad geni
LDL	: Low dansite lipoprotein
Rb	: Retinoblastom protein
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
EUS	: Endosonografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi
BMI	: Vücut-kitle indeksi
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CEA	: Karsino embriyojenik antijen
PENK	: Preproenkefalin
DM	: Diyabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
IGF-1	: İnsüline Like Growth Factor
ASA	: Asetilsalisilik Asit
NSAİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar
ACE	: Angiotensin Converting Enzim inhibitörleri
NGF	: Nerve Growth Factor
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
FGF	: Fibroblast Growth Factor
CCK	: Kolesistokinin
HCO₃	: Bikarbonat

MRCP	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
SMA	: Superior Mezenter Arter
SMV	: Superior Mezenter Ven
PD	: Standart pankreatikoduodenektomi
TP	: Total pankreatektomi
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
IGF-1	: Insulin like growth factor-1
TGF- β	: Tümör growth faktör
GITSG	: Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu
EGF	: Epitelyal growth faktör
BRCA 2	: Breast cancer gene type-2
PanIN	: Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi
IPMN	: İntrapapiller musinöz neoplazm
CDK4/N2A	: Siklin D kinaz
5-FU	: 5-Fluoro urasil
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü 2010 yılı pankreas tümörleri evreleme sistemi.....	32
Tablo 2. Eğitim Durumu	41
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun kan grubu dağılımı.....	41
Tablo 4. Yağ tüketimi.....	44
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun alerji öyküsü	47

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Fiziksel aktivite (Haftalık toplam yürüyüş saati)	43
Grafik 2. Kahve içimi (Haftalık içilen fincan kahve sayısı)	43
Grafik 3. Kırmızı et tüketimi (Haftalık öğün sayısı).....	44
Grafik 4. Haftalık kızartma tüketimi	45
Grafik 5. Yıllık mangal yapma sayısı	45
Grafik 6. Haftalık sebze tüketimi (Öğün sayısı)	46
Grafik 7. Haftalık meyva tüketimi (Porsiyon)	46
Grafik 8. Haftalık yoğurt tüketimi (Kase).....	47
Grafik 9. Günlük su tüketimi (litre/gün)	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanserler, dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm sebebidir (1). Pankreas kanserlerinin yaklaşık %85-90’ını duktal adenokarsinom oluşturur (2). Tüm dünyada kanser ölümlerinin sebebinde akciğer, kolorektal ve meme kanserinden sonra 4.sırayı pankreas kanseri alır (3). Türkiye’de 2005 yılı kanser istatistiklerine göre pankreas kanseri 100.000 kişide 1,6-2 arasında görülmekteyken, Isparta ilinde kanser türleri arasında 13. sırada yer almaktadır (4,5). Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1.5 kat daha sık görülmektedir (3). Son yıllarda kadınlarda sigara içiminin artmasıyla beraber pankreas kanseri görülme riski de artmıştır. Dünya çapında görülme sıklığı; gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre daha fazladır. Bu durumun beslenme alışkanlıkları ve yaşam koşulları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tüm bunlar pankreas kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik faktörlere oranla daha güçlü olabileceğini göstermektedir. Kırk yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir (3). Sıklığı 60 yaş üzeri artmakla beraber 30 yaşın altında nadirdir (3).

Pankreas kanseri özellikle başlangıçta sessiz seyrettiğinden klinik oturup tanı konulduğunda çoğu hasta ileri dönemdedir (6, 7). Survi genelde kısadır, hastaların %90’ı tanı konduktan sonra 12 ay içinde kaybedilir (8). Obezite, yüksek kalorili beslenme, hayvansal yağlar ve kırmızı etin fazla tüketimi riski artırabileceği, meyve ve sebze ağırlıklı beslenmenin azaltabileceği bildirilmiştir (9).

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniğinde 2013 yılında pankreas tanısı alan toplam 32 hastanın dosyası incelendi. Histopatolojik olarak ve/veya en az bir görüntüleme yöntemi ile tetkik edilip pankreas kanseri tanısı alan 32 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları ve beraberindeki yaşam tarzı ve beslenme alışkanlığı sorgulama formları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, en uzun süre yaşadığı yer, bir yıl önceki vücut kitle indeksi (BMI), sigara ve alkol kullanım öyküleri ile birlikte süresi ve miktarları, ilaç kullanım öyküleri, eşlik eden sistemik hastalık, ek malignite, ailede pankreas ve diğer malignite öyküsü, fiziksel aktivite durumları, yeme alışkanlıkları, CA-19-9, CEA, varsa histopatolojik

bulguları ile ilgili veriler kaydedilerek bu olguların klinik özellikleri ve risk faktörleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Pankreas insanda, hepatopankreatik halkadaki iki taslaktan gelişir. Bunlardan bir tanesi dorsal, diğeri ise sağ ventro-lateral taslaktır. Bu ventrolateral taslak, diğeri bir çok memelilerde olduğu gibi, insanda çift değildir.

Pars cystica'nın kavdal kısmından gelişen bu iki taslaktan epitelyal kordonlar oluşur. Dorsal taslağın gelişmesi sağ ventro-lateral taslağına oranla çok daha hızlıdır ve bu nedenle de dorsal taslaktan gelen epitelyal kordonlar erkenden dorsal mesenterium içerisine girerler. Barsağın dönme hareketleri ile beraber dorsal taslakta sağdan sola doğru uzanır. Bu dorsal taslak tıpkı bir gudde ağacı şeklinde gelişir. Ventro-lateral taslağın gelişimi başlangıçtan itibaren daha yavaştır, bu nedenle de bu kısım diğeri oranla daha ufak kalır. Burada da gelişim tıpkı bir gudde ağacı şeklindedir. Üçüncü embriyonal aydan itibaren ön ve arka taslaklar birbirleriyle temasa gelirler. Başlangıçta her iki pankreas taslağının kendilerine öz boşaltma kanalları vardır. Dorsal taslağına ductus pancreaticus minör, ventro-lateral taslağına ise ductus pancreaticus major adını alır. Dorsal ve ventro-lateral taslaklar bir araya gelince bu iki kanal arasında bir anastomoz oluşur. Bundan sonra her iki taslak birleşerek tek bir kanal oluştururlar. Dorsal taslağın kanalı barsak ile olan bağlantısını kaybederse bu anastomozdan sonraki kısım atrofiye olur. Bu şekilde oluşan ductus pancreaticus major veya (Wirsung kanalı'nın) gelişimi bakımından üç kısmı vardır:

1. Dorsal pankreas taslağının boşaltma kanalından oluşan kısım
2. Her iki taslağın boşaltma kanalları arasındaki anastomozdan gelişen kısım
3. Ventro-lateral pankreas taslağının boşaltma kanalından oluşan kısım

Bazen dorsal taslağa ait olan ductus pancreaticus minör veya (Santorini kanalının) erişkinde de bulunduğu görülür. Ductus pancreaticus minör'ün erişkinde de bulunduğu durumlarda santorini kanalı daima Wirsung kanalının kraniyal etrafında barsağa açılır. Erişkinde pankreasın Caput bölgesinin bir kısım ventro-lateral taslaktan, geri kalan kısımları ise corpus ve cauda'ya ait bütün diğeri kısımlar

dorsal taslaktan gelişir. Başlangıçtaki epitelyal gudde ağacı hem ekzokrin hem de endokrin parankimayı oluşturur. Fakat ventro-lateral taslaktan oluşan pankreas kısımlarının endokrin parankimayı yapabilme yeteneği yoktur. Bütün endokrin parankim (Langerhans adacıkları) dorsal pankreas taslağından şu şekilde gelişirler. Üçüncü fütal ayda ekzokrin parankimi yapacak olan gudde ağacının en son dallarından bir takım hücre toplulukları saplar şeklinde belirlemektedir. Bundan sonra bu hücreler kordoncuklar yapmakta ve bu kordoncukların arasında kan sinuslarının belirmesiyle Langerhans adacıklarını ortaya çıkarmaktadır. Başlangıçta bu hücre sapçıkları gudde ağacına bağlıdır. Gelişim ilerleyince bu bağlılıkları ortadan kalkmakta ve Langerhans adacıkları ekzokrin parankim içerisine dağılmış bir durum almaktadır.

Langerhans adacıklarının adenomerlere bağlı oldukları bazen erişkinde de görülebilmektedir. Fakat genellikle erişkinde adenomerlerden Langerhans adacıkları gelişebileceği kabul edilmemekte buna karşılık boşaltma sisteminden Langerhans adacıkları gelişebileceği varsayılmaktadır.

Pankreasın kan damarları hem ekzokrin hem de endokrin sistem için aynıdır. Buna rağmen Langerhans adacıklarında nisbi bir özellik vardır. Ductus pancreaticus bağlanınca bütün ekzokrin parankim atrofiye olmasına karşılık langerhans adacıkları bu atrofiye katılmazlar (10).

2.2. Anatomi

Pankreas, epigastrik ve sol hipokondriyak bölgede, küçük omentum arkasında, bir ve ikinci lumbar vertebraların önünde yer alır. Pankreasın normal uzunluğu 12-18 cm olup ortalama 15 cm'dir. Baş kısmı bezin en kalın bölümü olup çapı 2-3, 5 cm arasındadır. Ön-arka çap pankreas boynunda 1, 5-2, 5 cm, gövdede 2-3 cm ve kuyrukta 1-2 cm'dir. Pankreasın ana posterior vasküler belirleyici yapıları aort ve vena kava inferiorudur. Bez duodenumun ikinci kısmı ve splenik hilus arasında, horizontale yakın oblik seyirlidir. Pankreas transvers, at nalı, sigmoid, L veya ters V şeklinde uzanım gösterebilir.

Pankreas başının periton ile örtülü küçük bir bölümü hariç geri kalan büyük bölümü retroperitoneal yerleşimlidir. Pankreas posteriorunda; prevertebral bağ

dokuları, portal splenik konflüens, superior mezenterik damarlar, aort, vena kava inferior ve diyaframın alt kenarı bulunmaktadır. Pankreasın üst ve lateral komşuluğunda mide, duodenum ve transvers kolon bulunur.

Pankreas anatomik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olarak 4 bölüme ayrılır.

Baş: Duodenumun oluşturduğu 'C' şeklindeki kavis içerisinde duodenumun medialinde, inferior vena kavanın önünde, karaciğer kaudat lobunun inferiorunda, portal-splenik konflüensin sağında yer alır. Splenik ven, pankreasın posterior medial kenarını oluşturur. Unsinat çıkıntı pankreas başının son kesimindeki küçük kavisli uçtur. Bu çıkıntı inferior vena kavanın anteriorunda, superior mezenterik venin posteriorunda uzanım gösterir. Ana safra kanalı duodenumun birinci parçasının arkasından geçerek pankreas başı posteriorundaki bir olukta ilerler. Gastroduodenal arter pankreas başının anterolateral sınırını oluşturur.

Boyun: Pankreas boynu, portal-splenik konflüensin veya superior mezenterik venin önünde yer alır. Portal ven, pankreas boynu arkasında superior mezenterik ve splenik venin birleşmesi ile oluşur. Boyun baş ve gövde arasında yer alıp, çoğunlukla bezin gövdesinin parçası olarak gövdeye dahildir.

Gövde: Pankreasın en büyük bölümüdür. Aort ve superior mezenterik arterin, sol renal ven adrenal bez ve böbreğin önünde yer alır. Splenik arter bezin üst sınırını yapar. Gövdenin anterior kenarı, mide antrumunun arka duvarıdır. Sağ lateral kenarda pankreas boynu yer alır. Splenik ven, pankreasın posteromedial yüzünde ilerleyerek ana portal ven ile birleşir.

Kuyruk: Sol böbreğin önünde sol kolik fleksura ve transvers kolon arkasında yerleşmesi nedeniyle pankreas kuyruğunun görüntülenmesi zordur. Aortun sol dış kenarından başlayarak splenik hilusa doğru uzanır. Splenik ven, gövde ve kuyruk kemsinin posterior sınırını, splenik arter ve mide ise anterior sınırını oluşturur.

Pankreasın arteriyel kan akımını splenik arter ve pankreatikoduodenal arter sağlar. Baş kısmı ve duodenumun bir bölümünü, anterior ve inferior pankreatikoduodenal arter besler. Splenik arter dört dal aracılığı ile gövde ve kuyruk bölümünü beslemektedir. Pankreasın venleri arterlere paralel olarak seyreder. Üst pankreatikoduodenal ven, vena portaya, alt pankreatikoduodenal ven superior

mezenterik vene dökülür(11). Lenfatik sistem parankim içinde interlobüler alandan başlayıp küçük kanalcıkları oluşturarak önce pankreas yüzeyine, buradan da bölgesel lenf bezlerine ulaşmaktadır. Lenf kanalları, sıklıkla damarlara paralel olarak seyrederek. Pankreas başının ana lenfatikleri önce ön ve arka pankreatoduodenal lenf bezlerine, daha sonra ise pankreas başının alt bölümündeki lenf bezlerine, barsak lenf kanallarına ve ardından da jukstaaortik ve aort çevresi lenf bezlerine ulaşırlar. Pankreastan çıkan bazı lenfatik kanallar ise direkt olarak lomber lenfatik kanallara, sisterna şiliye veya duktus torasikusa açılabilir.

Pankreasın ana kanalı olan Wirsung, organın kuyruk kısmından başlayıp, sağa doğru gövde, boyun ve baş kısmını geçerek Papilla Vateri'ye ulaşır. Yaklaşık 15-20cm uzunluğunda 3-3.5mm çapındadır ve 15-20 kanalcık, bu kanala açılır. Santorini olarak isimlendirilen aksesuar kanal ise baş kısmını drene eder ve daha kısadır.%60 vakada her iki kanal duodenuma açılır. % 30 vakada Wirsung kanalı tüm sekresyonları taşır ve Santorini kör uçla sonlanır. % 10 vakada Santorini tüm sekresyonları taşır, Wirsung küçük veya yoktur (12).

2.3. Histoloji

Organ en dıştan çok ince bir bağ dokusu ile çevrilidir. Bu doku, karaciğerde olduğu gibi fibröz yapıda bir kapsül değildir. Bu ince bağ dokusundan içeri giren bölmeler organı belirgin lop ve lobüllere böler. Bu bölmeler içerisinde organın stromasını oluşturan, arter, venler, lenfatikler, sinirler ve interlobüler kanallar bulunur.

Pankreas parankimini yapan hücreler iki yönde farklılaşmıştır:

- 1- Ekzokrin pankreası oluşturan, seröz asinuslar
- 2- Endokrin pankreası oluşturan, Langerhans adacıkları

Organın büyük bir bölümü (%98) seröz asinusların yaptığı ekzokrin bölüm oluşturur. Langerhans adacıklarında oluşan endoskrin kısım ise, organın sadece % 2'sini oluşturur.

1-Ekzokrin pankreas

Salgıladığı çeşitli sindirim enzimlerini duktus pankreatikus aracılığı ile duodenuma boşaltan saf seröz bir bezdir. Günde ortalama 1200 ml sindirim sıvısı salgılanır. Birleşik tubulo-alveolar bezdir. Ekzokrin pankreas, ince bağ dokusundan yapılı septumlarla lop ve lobüllere bölünür. Başlıca iki bölümden meydana gelir:

a- Seröz asinuslar ve asiner hücreler

Bir bazal membran üzerine oturmuş, dar bir lümen çevresinde toplanmış olan 5-8 piramidal hücreden oluşur. Hücreler birbirlerine sıkı bağlanı birimleri ile bağlanmışır. Ayrıca hücrelerin arasında, lümene açılan kısa salgı kanalcıkları bulunur.

Çekirdek yuvarlaktır ve sitoplazmadaki salgının durumuna göre değişik yerleşim gösterir.

Asiner hücre; protein sentez eden bir hücrenin ince yapısını gösterir. Hücrelerin bazal yarımında, çok sayıda ve iyi gelişmiş sisternalar bulunur. Bu da, bazal sitoplazmanın hemotoksilen eosin ile yoğun bir biçimde, bazofilik boyanmasına neden olur. Ayrıca, tüm sitoplazmaya dağılmış olarak çok sayıda serbest ribozomlar yer alır. Golgi komplekside iyi gelişmiştir ve genellikle çekirdek üstü bölgede yerleşmiştir. Çok sayıda uzun ve kristal mitokondri içerir. Sentezlenen enzimlergolgide işlendikten sonra 'zimogen granüller'adıyla hücrenin apikal sitoplazmasına göç eder. Apikal sitoplazma bu granüller nedeniyle asidofilik olarak boyanır. Hücrelerin lümene bakan apikal yüzlerinde düzensiz ve kısa mikrovilluslar bulunur. Apikal sitoplazmada yerleşmiş olan zimogen granüllerin zarları hücre zarıyla birleşerek dışarıya açılır ve salgı ekzositozis ile lümene boşaltılır. Apikal sitoplazmadaki granüller yer yer birbirlerine ağızlaşarak 5-6'sı birden lümene açılabilir. Bu durum, salgı atılımının hızlandığı durumlarda gözlenir.

b- Boşaltma kanalları

Boşaltma kanalları asinusdan ayrılış sırasın göre;

- İnterkalat kanal(Boyun kanalı)
- İntralobüler kanal(Salgı kanalı)

- İnterlobüler kanal
- Ana pankreas kanalı(Wirsung) ve yardımcı pankreas kanalı (Santoroni) olarak ayrılır.

Asinusların lümeninde, lümeneye doğru sarkan ya da onu sınırlayan (bir ya da daha fazla çekirdekli)sentroasiner hücreler bulunur. Bu küboidal hücreler interkalat kanalın başlangıç kısmını oluştururlar. Bu hücreler sitoplazmalarının çok az yoğun ve dar olmalarıyla ayrılırlar. Elektron mikroskopda ise organelden yoksun oldukları görülür. İnterkalat ve onun devamı olan intralobüler kanallar lop içinde yer alırlar ve kısadırlar. İnteralobüler kanallar birleşerek interlobüler kanalları oluştururlar. İnterlobüler kanallar loblar arasında yer alırlar. Bunlar, aralarında Goblet hücrelerinin de yer aldığı prizmatik epitelyum ile döşelidir. İnterlobüler kanallar, otonomik sinir lifleri, mast hücreleri ve düz kas içeren gevşek bağ dokusu ile çevrilidirler. İndifferensiye prizmatik duktal hücreler arasında enteroendokrin hücreler bulunur.

İnterlobüler kanallar birleşerek duktus pankreatikus major'u (Wirsung kanalını) oluşturur. Bu da koledokla birlikte duodenumda papilla duodeni majora açılır. Santorini adı verilen (duktus pankreatikus minör) başka bir kanal da doğrudan duodenuma açılır.

Bez parasempatik sinirlerini nervus vagus'tan, sempatik sinirleriniT5-9 spinal sinirlerden alır. Bu sinirler pankreasa pleksus solaris aracılığıyla gelir ve damarlar boyunca ilerleyerek bezdeki asinuslar çevresinde sonlanır. Bağ dokusu içinde pek çok sempatik gangliyon ve Vater Pacini cisimcikleri bulunur. Nervus vagus kan damarlarını ve boşaltıcı kanalları genişleterek salgının atılımını sağlar. Sempatikler ise, bunun aksi etkiyi yaparak salgılamayı azaltırlar. Ancak, pankreasın işlevinde hormonal uyarımlar daha etkindir(13).

2.4. Fizyoloji

Pankreasın sindirime yardımcı (Ekzokrin) ve hormonal (Endokrin) fonksiyonları vardır. Temel fonksiyonu; ekzokrin, safra ile birlikte duodenuma giren pankreatik sıvının üretilmesidir. Normal intestinal sindirim ve emilim için, kanallar aracılığıyla duodenuma taşınan karaciğer ve pankreas ekzokrin sekresyonları

gereklidir. Pankreatik sekresyon vagal sinir ile sekretin ve pankreozimin adlı iki hormonal ajan tarafından kontrol edilir. Sekretin ve pankreozimin yiyeceklerin duodenuma ulaşması ile salınır. Pankreasın endokrin fonksiyonu ise insülin hormonu üretimidir. Pankreasın yeterli insülin salgılayamaması diyabetes mellitusa yol açar.

Ekzokrin Fonksiyon: Günlük 2 litre pankreatik sıvı sekresyonu yapma kapasitesine sahip siner hücreler tarafından yerine getirilir. Bu hücreler kese benzeri kümeler (asini) halinde dizilime sahiptir ve küçük ara kanallar aracılığıyla büyük boşaltıcı kanallara bağlıdır. Boşaltıcı kanallar bir veya iki kanal oluşturacak şekilde birleşip pankreasın ekzokrin sekresyonunu duodenuma taşır. Pankreatik sıvı içerisinde sindirime yardımcı enzimler: yağları sindiren lipaz, karbonhidratları sindiren amilaz, proteinleri sindiren karboksipeptidaz, tripsin ve kimotripsin, nükleik asitleri sindiren nükleaz bulunur.

Pankreatik sıvı sindirim salgıları arasında en aktif ve çok yönlü olanıdır. Diğer tüm sindirim sekresyonları yokluğunda, pankreatik sekresyon enzimleri, yiyeceklerin sindirimini hemen hemen tamamını tek başına yapabilir. İnce barsak lümenine salgılanan sindirim enzimlerinin optimum aktive gösterebilmeleri için ortam pH'sının nötrale yakın olması gerekmektedir. Bu nedenle, duodenuma geçen içerik asiditesi azaltılmalıdır. Bu nedenle, pankreatik sıvı yüksek oranda sodyum bikarbonat içerir ve bu alkaline tuz, büyük oranda gastrik asidin nötralizasyonundan sorumludur.

Algılanan pankreatik sıvı kalındır, enzim ve proteinler açısından zengindir. Pankreozimin aktivitesi ile oluşan kimyasal uyarı sonucunda salgılanan sekresyonda suya benzer ve enzim açısından zengindir. Pankreatik sıvı alkali özelliktedir ve sekresyon oranındaki artış ile birlikte daha alkali hale gelir. Bunun nedeni eş zamanlı olarak bikarbonat salınımındaki artış ve klorid salınımındaki azalmadır.

Proteolitik enzim olan tripsin, protein moleküllerini polipeptidlere hidrolize edebilir. Kimotripsin, tripsin tarafından aktive edilir. Amilaz, nişasta hidrolizinden maltoz elde edilmesinde görevlidir. Maltoz daha sonra glukozu hidrolize edilir. Lipaz yağların bir kısmını monogliseridlere, bir kısmını da gliserol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edebilir. Lipaz aynı zamanda ince bağırsaklar tarafından da salgılanmasına rağmen pankreas kaynaklı lipaz tüm yağ sindirimini %80'inde rol oynar. Bu

nedenle, yağ sindiriminin bozulması pankreas fonksiyon bozukluğunun önemli bir göstergesidir.

Parsiyel sindirilmiş gıdalardan oluşan kimus duodenuma geçtiğinde, pankreatik sıvı salınımını sağlayan hormonların aktivasyonuna neden olur. Bu hormonlar gastrin, kolesistokinin ve sekretindir.

Pankreatik sıvı Wirsung kanalı aracılığı ile duodenuma salgılanır. Wirsung kanalı safra taşıyan ana safra kanalı ile birleşip ampulla Vateri aracılığıyla duodenuma açılır. Ampulla Vateri'yi çevreleyen düz kas demetine Oddi sfinkteri denir. Pankreatik sıvı ve safranın geçişi sırasında gevşeyerek geçişe izin verir.

Endokrin Fonksiyon: Pankreasın endokrin fonksiyonu Langerhans adacık hücreleri tarafından yerine getirilir. Adacıklardaki özelleşmiş hücreler alfa, beta ve delta olarak adlandırılır. Beta hücreleri en yaygın hücrelerdir ve insülin üretiminden sorumludur. İnsülin, karaciğerde glukozdan glikojen üretilmesini sağlar. Aynı zamanda insülin reseptörleri aracılığıyla hücrelerin glukoz alımını sağlayarak kan şekerini düşürür. Alfa hücreleri, vücudun ihtiyaç duyduğu enerjinin karşılanması için hücrelerden glukoz salınımını sağlayan glukagon hormonunu üretir. Glukagon, kan şeker seviyesini artırmak için karaciğerde glikojen glukoz dönüşümünü uyarır. Delta hücreleri pankreatik endokrin dokunun en küçük bileşenidir ve somatostatin üretir. Somatostatin, glukagon ve insülin üretimini inhibe eder (11).

2.5. Pankreas Hastalıkları

Pankreas hastalıkları beş temel başlıkta incelenebilir:

1. Pankreatitler (akut ve kronik)
2. Pankreas kistik hastalıkları
3. Pankreas kanserleri
4. Pankreas travmaları
5. Konjenital anomaliler

Bu çalışmada pankreas adenokarsinomu vakaları olduğu için sadece pankreas kanseri hakkında genel bilgi verilecektir.

2.6. Pankreas Adenokarsinomu

2.6.1. Epidemiyoloji

Kanserlerhem dünyada hem de Türkiye’de kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradaki ölüm sebebidir (1). Pankreas kanserlerinin yaklaşık%85-90’ını duktal adenokarsinom oluşturur (2). ABD’de kanser mortalitesinde oldukça düşük mortaliteye sahiptir. Kanser ölümlerinin sebebinde akciğer, kolorektalve meme kanserinden sonra 4.sırayı pankreas kanseri alır. Erkeklerde meme kanseri çok nadir kadınlarda prostat kanseri hiç görülmemesine rağmen pankreas kanseri hem erkek hem kadınlarda kansere bağlı ölümlerin 4. sırasını oluşturmasıyla beraber kanser ölümlerinin %6’sını oluşturmaktadır (3). Türkiye’de 2005 yılı kanser istatistiklerine göre 100.000 kişide 1,6-2 arasında görülmektedir. En sık görülen kanser türleri içerisinde pankreas kanseri 12. sırada, kanser ölümleri içerisinde ise 11. sırada yer almaktadır (4). Isparta ilinde ise kanser türleri arasında 13. sıradadır (5).

Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir Yapılan son araştırmalarda, kadınlardaki riski de sigaranın 20. Yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanımının artması ile beraber atmıştır (1). Dünya çapında görülme sıklığı; gelişmiş ülkelerde, Afrika ve Asya ülkelerine göre daha fazladır. Bu durumun yaşam sitiline bağlı çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Afro Amerikanlarda görülme sıklığı Afrikalılara göre daha fazladır. Bu da pankreas kanseri etyolojisinde çevresel faktörlerin genetik faktörlere oranla daha güçlü olduğunu göstermektedir. 40 yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Hastaların bir çoğunda 60-70 yaşlarında görülmesine rağmen, 30 yaşın altında oldukça nadir görülmektedir (3).

2.6.2. Etyoloji

Pankreas kanseri etyolojisi net olarak anlaşılmamıştır. Genetik mutasyonlar, genetik değişiklikler ve çevresel risk faktörleri arasında karışık bir etkileşim söz konusudur. Pankreas kanserinin gelişmesinde çevresel faktörlerle bağlantısı bir çok çalışma ile tanımlanmıştır. Sigara içimi bir çok tümörün oluşumunda olduğu gibi bu kanserin oluşumunda önemli bir risk faktörüdür. Belli endüstriyel çözücüler özellikle metal sektöründe kullanılanlar ayrıca β -naftilamin, hidrokarbonlar, vinil klorid, nikel,

insektisitler, akrilik amidlerevebenzidine maruz kalmış kişilerde pankreas kanserinin gelişimi ile bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca diyet faktörleride kanser gelişiminde etkilidir. Yüksek yağ içeren diyetler ve obezite pankreas kanserinin gelişimindeki riski artırdığı açıktır ancak Vit C alımı, meyveler ve sebzelerden ağırlıklı diyet pankreas kanseri gelişimini azaltmaktadır. Alkol tüketimi pankreas kanserigelişimi için risk faktörü olarak görülmemesine rağmen kronik pankreatitin nedeni olduğu kesindir. Kahve ve diğer kafein içerikli içeceklerin tüketimi erken çalışmalarda risk faktörleri ile ilişkili olduğu görülse de pankreas kanserinin gelişimi ile tam olarak bağlantılı değildir. Belki de en çok risk faktörü diyabetes mellitustur. Yaklaşık olarak pankreas kanseri hastalarının %15' i kanser tanısı konmasının ilk 6 ayı içerisinde diyabetik olurlar. Bu durum, diyabet oluşumundan sonra hızlıca kanser gelişiminden daha ziyade oluşan tümörden dolayı pankreas fonksiyonlarındaki lokal değişimlerin yansıması olarak düşünülür. Pankreas kanseri tanısının ilk 2 yılı içerisinde DM gelişen hastalar dışında, uzun dönem diyabet olan hastaları pankreas kanserine yakalanma riski tüm hastalar arasında 2 kat daha fazladır. Ayrıca ailevi pankreas kanserleri ve diğer kanser sendromları ile de pankreas kanserinde artmış risk söz konusudur (3, 14, 15, 16).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, pankreatik kanser hastalarında, otozomal dominant kalıtım kalıbına uyumlu kalıtsal bir riskin varlığından (%10) söz edilmektedir. Pankreatik kanser tanısı alan bireylerin birinci dereceden akrabalarında pankreatik kanser riski artmaktadır. Aynı aile içerisinde iki pankreatik kanserli hasta varlığında birinci dereceden akrabalarda pankreatik kanser riski 18 kat, eğer 3 birey varsa 57 kat arttığı tanımlanmaktadır (17).

Diyabetes Mellitus

Epidemiyolojik çalışmalarda diyabet ve pankreas kanseri riski arasında bağlantı bulunmuştur. Bu çalışmaların sonuçları, diyabet tanısı ve pankreas kanseri tanısı arasında geçen zamanın uzunluğuna göre farklılık göstermiştir. Uzun süredir diyabet olan bireylerde oldukça yüksek pankreas kanser riski görülmüştür. Birinde 35, diğerinde 19 çalışma grubu ve 17 kontrol grubu olarak belirlenip yapılmış çalışmaların meta analizlerine göre 2 kat daha yüksek risk gözlenmiştir. Her iki analizde, diyabet ve kanser sürelerine bağlı olarak risk değerlendirildiğinde diyabet

tanısı 10 yıldan fazla olanlarda pankreas kanseri riski %50 daha fazla olduğu bulunmuştur. Benzer sonuçlar 3 büyük çalışma–kontrol gruplarının olduğu analizlere göre, kanser teşhisinden 2 yıl önce diyabet tanısı konulanlarda 3 kat risk görülürken, uzun dönem diyabet (>10 yıl) olanlarda %30-%40 daha fazla risk gözlenmiştir (18, 19). Diyabet tanısı eskioolanlar kanser riski taşıırken, bununla beraber kanser tanılı hastalarda pankreas fonksiyonundaki değişim diyabete neden olur. Mayo Klinik'teyapılan bir çalışmada tümörün neden olduğu diyabetin tanısından 24 ay önce plazmada glukoz artışı görülmüştür. Aynı zamanda bu, erken teşhisin bir belirtisi de olabilir. Az sayıda çalışmada diyabet nedeni ile metformin kullananlarda pankreas kanseri riskinin azaldığı görülmüştür (20).

Sigara Kullanımı

Sigara içmek güçlü bir çevresel risk faktörüdür. Çalışma grubu ve kontrol gruplarını kapsayan, 82 çalışmanın meta-analizlerine göre sigara içenlerde pankreas kanseri görülme oranının %75 daha fazla olduğu rapor edilmiştir (21). Gene aynı çalışmaların analizlerindeki 13 kişiden 12'sinde sigara içenlerin içmeyenlere göre 2 kat daha fazla risk gösterdiği tespit edilmiştir (22, 23). Sigaranın bileşimindeki heterosilik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), protoonkogen hücrelerinde özellikle K-ras mutasyonlarına neden olarak mutajenik etkilerle bağlantılı olabileceği rapor edilmiştir (24). PAH organizmaya girdikten sonra detoksifiye edici enzimler tarafından metabolize edilir ve DNA ile etkileşebilecek forma dönüştürülür. P 450 enzim sistemin (CYP1A VE CYP1B) aktivitesinin sonucunda aktif epoksi bileşikleri oluşur. Bunlar daha sonra epoksi hidrolaz tarafında diol epoxide türevlerine hidrolize edilir. Bunlar DNA ile karışabilir ve bu, P53 gen mutasyonuna neden olabilir. Pankreas kanseri olanlarda, K-ras mutasyonlarının sigara kullananlarda ve alkol tüketenlerde yüksek oranda yaygın olması sigara ve alkolün karsinojenik etkilerinin kombine olarak yansımaya neden olabilir (25). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda kontrol gruplarındaki sigara kullanımının bırakılmasından dolayı pankreas kanserinin oluşma riskinin azaldığı görülmüştür. Sigara bırakılmasının ardından geçen sürenin uzunluğuna bağlı olarak çalışmalar çeşitli sonuçlar göstermiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak 10 yıl, 15 yıl veya daha fazla yıl sigara içenler, sigara içmeyenlere göre daha fazla riske maruz kalırlar (21-23, 26).

Genetik Sendromlar

Artmış pankreatik kanser riskinin 5 genetik sendromla ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Bunlar herediter pankreatit, herediter nonpolipozis kolorektal kanser lynch varyant II, herediter ovaryum ve meme kanseri, ailesel atipik multipl mol melanoma sendrom ve Peutz-Jeghers sendromudur. Adı geçen genetik sendromların bir çoğunda kromozomal ve genetik de-ğişikler tanımlanmıştır. Ailesel olguların değerlendirilmesi pankreatik kanserin anlaşılması ve tedavisi açısından çok değerli bilgiler vermektedir (17).

Obezite

Obezitepankreas kanseri içinrisk faktörleri arasındadır (27). İnsülinin pankreas dokusunda büyümei artırdığı tespit edilmiştir (28).

2003 yılında obezite, fazla kilo ve kanser nedeniile ölüm riski üzerine yapılan Amerika Kanser Topluluğu'nun kanser önleme çalışması 2'ye göre pankreas kanseri, obezite ve fazla kiloluolma arasındakiilişki vurgulanmıştır (29). 16 yıllık takibin ardından, hem kadınlarda hem erkeklerde BMI oranının normal değerden daha yüksek olduğu bireylerde pankreas kanseri görülme riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Erkeklerde, sınıf 2 Obezite olanlarda pankreas kanseri sebebiyle ölüm oranı %50 daha fazladır (BMI \geq 35). Kadınlarda sınıf 3 Obezite olanlarda oldukça yüksek pankreas kanseri olma riskine sahip oldukları görülmüştür (BMI \geq 40). Yapılan son analizlere göre, havuz çalışmalarındaki 14 gözlemin 2, 135 vakası bu bulguları destekliyor. Buna göre obeziteilerin %47'sinde daha fazla pankreas kanseri teşhisi konulmuştur. Erken yaşlardaki kilo alımı da ayrıca riski artırmayla bağlantılı bulunmuştur. Ayrıca geniş kapsamlı yapılmış çalışma- kontrol gruplarında da erken yaşlarda kilo alımının pankreas kanseri ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (30). Bazı büyük çalışmalar ve havuz analizlerinde hiç sigara içmeyenlerde yüksek BMI'e sahipolanlarda risk artmıştır (29, 31). Ancak diğer çalışmalarda böyle bir bağlantı bulunamamış (30).

Alkol

Hafif alkol tüketiminin, pankreas kanseri riskini arttırdığı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Ancak ağır alkol tüketiminin riski artırabileceği bildirilmiştir. Sigara kullanımı ile bağlantılı alkol tüketimi, ilave olarak, ağır alkol tüketimi

pankreatitin genel bir sebebidir, riske maruz kalmada etkilerin çözümlenmesini daha da zor hale getirebilir (24).

Günde beşkadehten fazla alkol kullananlarda (70 gr/gün) 6-10 yılgeçtikten sonrapankreas kanseri gelişme riskinin, alkol almayanlara göre yaklaşık olarak altıkat arttığı saptanmıştır. Riskin özellikle erkeklerde arttığı, kadınlarda ise kayda değer artmadığı bildirilmiştir. Kronik pankreatitli hastalarda %60-90 oranındakronik alkol kullanımı vardır. Çok fazla alkol alaninsanlarda %10 oranındakronik pankreatit gelişimi olmaktadır. Bu durum bizealkolün tek başına değil, birlikte sigara kullanılması, genetik faktörlerle ve diyetel faktörlere bağlı olarak risk artışının olabileceğini düşündürmektedir (32).

Kronik Pankreatit

Kronik pankreatitin az da olsa pankreas kanseri geliştirme potansiyeli vardır (33). Yapılan retrospektif çalışmada pankreatit tanısının üzerinden geçen zamanla pankreas kanseri riskinin orantılı olduğu bulunmuştur (34, 35).

Tropikal ve herediter pankreatitte pankreas kanseri gelişme ihtimali daha fazladır. Herediter pankreatitli hastalarda pankreas kanseri gelişme oranı yaklaşık olarak %40'dır (36).

Alerji

Alerjiler ile birçok kanser tipi arasındaki bağlantının araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalarda, pankreas kanseri riskini azaltabileceği gösterilmiştir (37). Yapılan bir çalışmada, 14 pankreas kanserinin olduğu çalışma grubu meta analizine göre, hiç alerjisi olmayanda %30, solunum alerjisi olanlarda %45 pankreas kanseri riskinde azalma görülmüştür (37-39).

Kanada'da yapılan bir çalışmada alerjilerin pankreas kanserinin oluşma riskini önemli oranda azalttığı tespit edilmiştir (40).

Yaş ve Cinsiyet

Pankreas adenokarsinomu erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (1,5:1). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, kadınlardaki riski de sigaranın 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra kullanımının artması ile beraber

artmıştır. Kırk yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Otuz yaş altında oldukça nadir görülmektedir (3).

Çevresel Karsinojenler

Benzidin ve beta naftilamin ile ilişkili kimya tesislerinde 25 yıldan uzun çalışmış olanlarda pankreas kanseri riskinin 5 kat artmış olduğu gösterilmiştir (41). Matbaa işçilerinde, kömür ve gaz işletmelerinde, petrol rafinerilerinde çalışanlarda, kağıt sanayi ve kuru temizlemede çalışanlarda, mücevher imalatçılarındaki pankreas kanserinin ortaya çıkma riski yüksektir (41).

Nitrozamin ve azaserin ile farelerde pankreas kanseri geliştiği gösterilmiştir (42). Ancak, bu kimyasal maddelere en az 10 yıl maruz kalma gerekliliği vardır.

Japonya'da atom bombasından sonra risk artışı gözlenmemiş olmasına rağmen, tedavi amacıyla radyoterapi uygulanmış ankirozan spondilitli hastalarda pankreas kanserinin gelişim riski yüksek bulunmuştur.

Helsinki'de yapılan bir çalışmada mesleki maruziyetlerin etkisi incelemiş, iyonize radyasyona maruz kalanlarda 4 kat, pestisitler ve solventlerle çalışanlarda 1.5 kat risk artışı saptamışlardır.

İnorganik silikatlar, yüksek ısı, akrinolitril içeren lastik kimyasalları ile önemli ilişki bulunurken, asbestoz, kromatlar, temizlik malzemeleri ve cila gibi maddelere olan maruziyetlerde anlamlı bir ilişki görülmemiştir (42).

Diyetsel Faktörler

İşlenmiş etler genellikle nitrit ve N-nitroso bileşikleriyle korunmaktadır. Pankreas kanseri oluşma riski ile işlenmiş et tüketimi arasında istatistiksel olarak önemli oranda anlamlı bulunmuştur. Kırmızı et tüketimi tam olarak pankreas kanseri oluşma riski ile bağlantılı olmasa da erkeklerde ilişkinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir (43).

Yapılan bir meta-analizde, tüketilen et miktarı ile pankreas kanseri oluşma riski arasında istatistiksel olarak oldukça önemli bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Her gün 50 gr et tüketiminin pankreas kanseri oluşma riskini %19 artırdığı gösterilmiştir. Bununla beraber, erkeklerde kırmızı et tüketimi ve pankreas kanseri oluşma riski arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kırmızı et

tüketimi, ortalama olarak erkeklerde bayanlara göre daha yüksektir (43). Yapılan vaka kontrol çalışmasında kırmızı et ızgarada yapıldığında pankreas kanseri riskinde artma tespit edilmiş bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Kızartılmış et yenmesiyle pankreas kanseri riskinde artma tespit edilmiş ama bu istatistiksel anlamlı bulunmamış (44,45).

Meyve ve sebzeler kanserden koruyucu içerikleri zengin olduğu için bunların tüketimleri pankreas kanserinden korunmada önemli olabilir (46). Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada, pankreas kanseri oluşma riski ile meyve-sebze tüketimi arasında çoğunda ters bağlantı bulunmuştur (47,48).

Haftada 14 öğünden fazla meyve tüketiminin pankreas kanseri riskini %50 azalttığı gösterilmiştir (49). Havai'de yapılan bir çalışmada yüksek dozda şeker, fruktoz ve sükroz alımının pankreas kanseri oluşma riskini artırdığı bildirilmiştir (50).

Başka bir çalışmada, meyve ve sebzeler üzerinde bulunabilen insektisitlere maruz kalan bireylerde pankreas kanseri oluşma riskinin arttığı söylenmektedir (51). Ayrıca, meyve suyu tüketiminin vücuda yüksek glisemik yük getirmesi nedeniyle pankreas kanserinin riskini arttırabileceği bildirilmiştir (52, 53).

Kafein içeren içeceklerin tüketimi, pankreas kanseri oluşma riskiyle ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (49). Bunlar arasında da günde ≥ 3 kafeinli içecek tüketenler diğerlerine göre 2 kat daha fazla riske sahiptirler (49).

Zeytinyağlı yiyeceklerin antioksidan özelliği vardır. LDL kolesterolü azaltır, HDL kolesterolü artırır. Ayrıca serbest oksijen radikallerini azaltmaktadır (54).

Margarinlerle yapılan çalışmada sadece tereyağ kullanımı ile pankreas kanseri riskinde artma görülmüş (55).

Yoğurdun içinde 2 bakteri vardır. Bunlar *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* ve *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*. Yapılan son çalışmada yoğurdun anti mutajenik etki gösterdiği tespit edilmiş (56).

Nitrat, intestinal bakteriyel bir enzim olan nitrat reduktaz tarafından metabolize edilerek nitrite dönüşür ve daha sonrada amonyak ve nitrojene dönüşür. Nitrit, N-nitroso bileşiklerinin oluşumunda önemli bir etkisi olmakla beraber

hayvanlarda yüksek karsinojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Yoğurt bakterilerinin nitrat reduktaz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (57).

Yoğurt ayrıca immun sistemi aktive ederek anti tümöral etki göstermektedir (58).

Bazı çalışmalar tam tahıl veya yüksek oranda lifli gıdaların tüketiminin pankreas kanseri riskini azalttığı hipotezini desteklemektedir (59, 60).

Kan Grupları ve Pankreas Kanseri İlişkisi

Kan grupları ile pankreas kanseri arasında bağlantı vardır. Yapılan bir çalışmada pankreas kanserine yakalanma oranı en yüksek olan kan grubu B, en düşük oranda O kan grubu olarak tespit edilmiştir. (O grubu:%17, 8-A grubu %23, 8-AB grubu %27, 1- B grubu %30, 4) (61).

Yapılan 2 çalışmada A kan grubu olanlarda pankreas kanseri olma oranı diğerlerinde göre daha yüksek bulunmuş, en düşük oranda O kan grubunda görülmüştür (62, 63).

Fiziksel Aktivite

Pankreatik kanserle ilgili gözlemsel çalışmalar, yüksek insülin konsantrasyonları, glikoz intoleransı ve insülin direncinin karsinogenezisin oluşmasında rol oynadığını desteklemektedir (64). Deneysel çalışmalar, insülinin pankreasta mitojen ve büyüme organizatörü olarak görev alabildiğini göstermiştir (65). Ayrıca, fazla insülin, IGF-I⁴ bağlama proteininin seviyesini azaltarak IGF-1'in biyoyararlanımının artmasına neden olur, bu da pankreas kanserinde hücre çoğalmasıyla bağlantılı bulunmuştur (66). İnsan üzerinde yapılan çalışmalarda, uzun süreli egzersizlerin (örn; maraton koşusu) IGF-1'in seviyesini düşürdüğü (67) ve kronik egzersizin insülin direncini azalttığı görülmüştür (64). Farelerde yapılan çalışmalarda da düzenli egzersizin pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (68, 69).

Bazı toplumsal ve vaka-kontrollü çalışmalarda, yüksek fiziksel aktivite seviyesinin (hem mesleki olanlar hem de olmayanlar), özellikle fazla kilolu veya obez bireylerde pankreas kanseri riskini azalttığı bulunmuştur (70, 71). Ancak, diğer çalışmalarda, fiziksel aktivite ve pankreas kanseri arasında ilişki bulunmamıştır (72,

73). Literatürdeki sonuçlar, fiziksel aktivite ve pankreas kanseri oluşma riski arasındaki bağlantının değişkenolduğunu göstermektedir (74, 71).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada fiziksel aktivitenin pankreas kanseri oluşma riskini azalttığı bulunmuştur (75).

2.6.3. Patoloji

Diğer tüm kanserler gibi, pankreatik kanser de temel olarak kanserle ilişkili genlerde kalıtsal veya kazanılmış olan mutasyonlar nedeniyle oluşan bir hastalıktır. Kolon kanserinde izlenen benzer bir şekilde pankreatik epitelde tıpkı küçük duktuslar ve duktuslarda non-neoplastik, non-invaziv lezyonlardan invaziv karsinoma doğru ilerlemenin olması gibi, genetik değişikliklerin ilerleyici bir birikimi vardır. Öncü lezyonlar' pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanINs) olarak adlandırılırlar. Malignitenin öncü lezyonları oldukları ile ilişkili bir kanıt infiltrasyon yapan karsinomların komşuluğunda bulunmaları ve malignite ile aynı genetik mutasyon sayısına sahip olmalarıdır. Dahası, PanINs deki epitelyal hücreler, bu lezyonları, invaziv karsinoma gelişmeleri sırasında ek kromozomal anomalilerin birikimine potansiyel olarak yatkın hale getiren, dikkat çekici bir telomer kısalması gösterirler. Pankreatik karsinogenezde moleküler değişiklikler en sık K-RAS, p16, SMAD4 ve p53'ü etkiler.

Pankreatik kanser gelişimi için model: Telomer 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 olduğu varsayılmaktadır.

Pankreatik kanserlerin yaklaşık %60'ı bezin baş kısmından, %15'i gövde, %5'i de kuyruk kısmından kaynaklanır; %20'sinde neoplazma tüm organı diffüz olarak tutar. Pankreas karsinomları genellikle sert iyıldızsı, gri-beyaz ve sınırları iyi seçilmeyen kitleler şeklindedir.

Karsinomların büyük çoğunluğu, bezler oluşturarak ve müsin salarak bir dereceye kadar normal duktus epitelini talit eden duktal adenokarsinomlardır. Pankreatik kanserin iki bulgusu karakteristiktir: ileri derecede invazivdir ve

fibroblastlar lenfositler ve ekstrasellüler matriksden oluşan non-neoplastik konak cevabına neden olurlar.

Pankreas başı kanserlerinde genellikle tipik olarak sarılık görülür. Pankreasın gövde ve kuyruk karsinomları safra yolunu etkilemezler ve bu yüzden bir zaman sessiz kalırlar. Pankreatik kanserler sıklıkla komşu sinirleri sararakretroperitoneal boşluğa yayılırlar ve bazen dalak, adrenaller, kolumna vertebralis, transvers kolon ve mideyi invaze ederler. Peripankreatik, gastrik mezenterik, omental ve portahepatik lenf nodları sıklıkla tutulur ve metastazlardan dolayı karaciğer genişlemiştir. Uzak metastazlar başlıca akciğerler ve kemiklere olur. Hücre kümeleri oluşturan, agresif ve derin infiltratif büyüme gösteren, farklılaşması orta derecede diferansiyeden, kötü diferansiyeye dek değişen adenokarsinomdur. Yoğun stromal fibrozis tümör invazyonuna eşlik eder. Organın içinde ve organ dışında perinöral invazyona eşlik eder. Lenfatik invazyonda sık olarak izlenir (76).

Pankreas Kanserlerinin Patolojik Sınıflaması

I. Epitelyal Tümörler

A) Ekzokrin Tümörler

1. Duktal epitelden köken alanlar

Adenokarsinom (Duktal Adenokarsinom)

Diğer Adenokarsinom türleri

- Müsinöz adenokarsinom
- Pleomorfik büyük hücreli karsinom
- Anaplastik karsinom
- Yüzük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Mix duktal endokrin karsinom

Mikrokistik adenom

İntraduktal papiller müsinöz tümör (IPMN)

Müsinöz kistik tümör

2. Asiner hücreden köken alanlar

Asiner hücreli karsinom

Asiner hücreli kistadenokarsinom

3. Histolojik orijini belli olmayan

Solid papiller epitelyal tümörler

Pankreatoblastom

Dev hücreli tümör

B) Endokrin Tümörler

Somatostatinoma

Karsinoid tümörler

Feokromasitoma

İnsülinoma

Gastrinoma

Glukagonoma

II. Non Epitelyal Tümörler

1. Lenfomalar

2. Sarkomlar

III. Metastatik Tümörler

2.6.4. Pankreas Kanseri ve Genetik

Pankreatik kanser olgularında çeşitli kromozomal değişikliklerin saptandığı bildirilmektedir. Bu değişiklikler içerisinde en sık görülenlerin kromozom 1, 4, 6, 9, 12, 17, 18, 21, Y ve nadir olarak da diğer kromozomal kayıpların varlığı bildirilmiştir. Yapısal anomaliler içerisinde ise translokasyonlar, kırıklar ve amplifikasyonların saptandığı belirtilmektedir. Primer ve metastatik lezyonlarda spesifik kromozom kırıkları bulunabilmektedir.

Birçok çalışma, tümör baskılayıcı genlerin ve onkogenlerin pankreatik kanser olgularında çok etkin rollerinin bulunduğunu göstermektedir. Tümör baskılayıcı genler, hücrede proliferasyonu ve apoptozisi düzenlemektedir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, hücrenin kontrolsüz proliferasyonuna neden olmaktadır. Pankreatik kanserde mutasyonu saptanan en önemli 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.

CDK2A/p16/MTS1 tümör supresör proteini, siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin INK4 ailesi üyelerinden biridir. p16 proteininin inaktivasyonu pankreatik kanserde en sık rastlanılan moleküler bulgudur. p16 geni, kromozom 9p'de lokalizedir. p16, CDK4'e bağlanarak, siklin D/CDK kompleksinin Retinoblastom (Rb) proteininin fosforlanmasını engellenmektedir. Fosforlanmamış Rb proteini E2F transkripsiyon faktörüne bağlanarak hücre siklusunu G1/S fazında bloke eder. Ancak, hücre içi p16 proteini siklin D/CDK kompleksine bağlanamaz ise, bu kompleks Rb proteinini fosforlayarak inaktif hale getirir. Bunun sonucunda ise hücre bölünmesi kontrolsüz bir biçimde devam eder. Pankreatik kanser olgularında saptanan p16 mutasyon tipleri, genin homozigot delesyonu (%40), ikinci alelde meydana gelen intragenik mutasyonla birlikte tek alel kaybı (%40) ve promotor hipermetilasyonu (%14) şeklinde tanımlanmıştır. CDK2A/p16/MTS1 inaktivasyonunun pankreatik kanser "Pancreatic intraepithelial neoplasia-2 (PanIN-2)" ve PanIN-3 lezyonlarında görülmektedir.

p53 tümör baskılayıcı geni kromozom 17p2'de lokalizedir. Birçok kanser türünde olduğu gibi pankreatik kanserde de p53 gen ürünü inaktivasyonlarına oldukça sık rastlanılmaktadır. Bu genin ürünü 53kD molekül ağırlığında bir fosfoproteindir. Bu fosfoprotein transkripsiyon faktörü olarak birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu fonksiyonuyla p53 proteini, hücre döngüsü, duraklaması, farklılaşma, apoptozis, DNA'nın denetimive DNA tamir mekanizmaları gibi hücre için hayati önem taşıyan noktalardagörev yapmaktadır. Pankreatik kanser olgularında saptanan p53 geni mutasyon tipi, ikinci alelde meydana gelen intragenik mutasyonla birlikte tek alel kaybıdır. p53 inaktivasyonunun PanIN- 3 lezyonlarında görülmeye başlandığı gösterilmiştir.

MADH4/SMAD4/DPC4 gen delesyonu, pankreatik kanserde saptanan önemli mutasyonlardan biridir. MADH4/SMAD4/DPC4 geni kromozom 18q21'de lokalizedir ve ilgili gen ürününün, “Transforming Growth Factor- β (TGF- β)” hücre yüzey reseptörleriyle başlayan sinyal iletiminde rol aldığı düşünülmektedir. Pankreatik kanser olgularında saptanan MADH4/SMAD4/DPC4 mutasyonlarının, homozigot delesyon (%30) veya ikinci alelde meydana gelen intragenik mutasyonla birlikte tek alel kaybı (%25) şeklinde tanımlanmıştır. MADH4/SMAD4/DPC4 gen mutasyonu sonucu TGF β R ile başlayan sinyal yolağında inhibisyon gerçekleşmektedir. MADH4/SMAD4/DPC4 inaktivasyonunun, PanIN-3 lezyonlarında görülmeye başlandığı rapor edilmektedir.

FHIT geni kromozom 3'te lokalizedir. Pankreatik kanser olgularının %70'inde FHIT geninin mutasyona uğramaktadır. Dumon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FHIT geni aktarılan pankreatik kanser hücrelerinde apoptozis saptandığı bildirilmektedir.

Tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen inaktivasyon sadece mutasyonla değil aynı zamanda genlerin promotor bölgelerindeki CpG adacıklarının metilasyonu ile de meydana gelmektedir. Daha önce Knudson'un çift vuruş “two-hit” hipo-tezine göre, tümör baskılayıcı genin inaktivasyonu için gerekli iki allelin de inaktivasyonuna neden olan bir alelin kromozomal kayıp (LOH) ile ortadan kalkması ve diğer alelin mutasyon sonucu genin tam olarak inaktivasyonuna neden olması veya tek alelin metilasyon sonucu inaktivasyonu pankreatik kanserlerde oldukça sık ortaya çıkan bir olgu olarak görülmektedir. Ayrıca pankreatik duktal adenokarsinomların %90'ından fazlasında preproenkapalin (PENK) lokusu hipermetilasyonu saptanmıştır.

Birçok kanserde olduğu gibi pankreatik kanserin oluşumunda da rol alan önemli onkogenlerden biri de Ras gen grubudur. Ras gen ailesinin H-Ras, N-Ras ve K-Ras olmak üzere 3 üyesi bulunmaktadır. Pankreatik kanser araştırmalarında, K-Ras onkogen ürünü ve ilgili sinyal yolağı yoğun olarak çalışılan en önemli konulardan biridir. Pankreatik kanserde H-Ras ve N-Ras gen mutasyonları çok nadir saptanmasına karşın, K-Ras gen mutasyonunun %95'lik oranla pankreatik kanserinde saptanan en sık mutasyon olduğu bildirilmektedir. 3 K-Ras geni kromozom 12p3'te

lokalizedir. Bu gende meydana gelen mutasyon tipi nokta mutasyonudur. Mutasyonun, K-Ras geninin genellikle 12. kodonunda nadir olarakta 13 ve 61.kodonunda meydana gelmektedir. K-Ras genindeki mutasyon pankreatik adenokarsinomun ilk evresinde meydana gelmektedir. 3 Ras proteini, membranla ilişkili bir guanin nükleotit bağlanma sinyal iletim yolu proteindir. Bu sinyal iletim yolu; hücrenin gelişim, proliferasyon ve farklılaşma gibi fonksiyonlarını düzenlemektedir. Mutant K-Ras ekspresyonunun artmış mikro damarlanmayla birliktelik göstermektedir. K-Ras inaktivasyonunun PanIN- 1A ve PanIN-1B lezyonlarında görülmeye başlandığı gösterilmiştir.

Pankreatik kanser olgularında, içerisinde büyüme hormonları ve onların reseptörlerinin olduğu bazı genlerin ekspresyon seviyeleri artmaktadır. Bu genlerden ilki, HER2/Neu/ERBB genidir. Bu gen, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir glikoproteini kodlamaktadır. HER2/Neu/ERBB normal duktal epitel hücrelerde eksprese olmazken pankreatik endokrin ve ekzokrin bezlerde eksprese olduğu ve ekspresyon seviyesi PanIN lezyonlarda displazinin şiddeti ile ilişkilendirilmektedir. Ribozim kullanılarak HER2 onkogeni hedeflenen bir çalışmada, in vivo olarak pankreatik kanser hücrelerinin inhibe edildiği gösterilmiştir. HER2 geninin artmış ekspresyonunun PanIN-1A lezyonlarında görülmeye başlandığı ve tüm tümör dokusu gelişimi boyunca ekspresyonun devam ettiği gösterilmiştir.

Pankreatik kanser olgularında görülen“Epidermal Growth Factor (EGF)”, “Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)”, TGF- α ve amfiregulin seviyesinde artışın azalan yaşam süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, “Fibroblast Growth Factor (FGF)”, “Insulin like Growth Factor (IGF-1)”, IGF-1 reseptör, “Nerve Growth Factor (NGF)” ve “Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)” genlerindeki ekspresyon artışının artan tümörjenite ile ilişkili olduğu tanımlanmaktadır. Yukarıda adı geçen genlerin, gen tedavisi yaklaşımlarında, potansiyel birer hedef olduğu önerilmektedir.

FGF ailesi, 19 homolog üyeden oluşmaktadır. FGF üyeleri, hücrenin doku tamiri sırasındaki farklılaşmasında, mitogenez ve anjiyogenez gibi önemli olaylarda rol oynamaktadır. FGF1 ve 7'nin pankreatik kanser olgularında yüksek ekspresyon seviyeleri tespit edilmiştir.

TGF- β reseptörü 3 izoformunun artan ekspresyon miktarının pankreatik kanser olgularında kötü prognozla ilişkili olduğu ve TGF aracılı sinyal yolunda SMAD 6, 7 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. TGF- β sinyal yolu, normal şartlarda epitelial gelişimi inhibe etmektedir. Ancak, TGF- β aracılı inhibisyon mekanizmasına pankreatik kanser hücrelerinde yanıt alınmadığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar, TGF- β sinyalinin, metastazı arttırdığı, anjiyogenezi uyardığı ve immün yanıtı kurtulmayı sağladığını göstermişlerdir. TGF α 'nın artan ekspresyonunun tübüler yapılanma ve fibröz gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Ayrıca serin treonin kinazlardan PKC ailesi üyelerinin, pankreatik kanserin oluşum ve gelişiminde önemli rolü olabileceği önerilmektedir.

Pankreatik kanserlerin yaklaşık olarak %50'sinde, apoptozis inhibe eden BCL-2 geninin aşırı ekspresyonu olduğu ve pankreatik kanser tedavilerinde kullanılacak gen tedavi yaklaşımlarında bu genin terapötik hedef olabileceği öngörülmektedir (77).

2.6.5. Klinik Belirtiler

Hastaların çoğunda klinik belirtiler geç dönemde ortaya çıktıklarından hastaların ancak %20'si, tanı konulduğunda rezektabl durumdadır. Tümör pankreas başındaysa erken semptom verirken distal yerleşimli tümörler çok silik klinik verir ve ancak çok yayıldıktan sonra fizik muayene bulguları ortaya çıkar. Tümör rezektabl ya da unrezektabl olup olmadığına göre klinik bulgu ve semptomlar ip ucu verebilmektedir.

Kanserin pankreasın baş kesiminde yerleşmesi nedeniyle koledoka bası yaparak kliniğe çoğu kez sarılıkla başvururlar. Sarılığın yanı sıra, karın ağrısı, koyulaşmış idrar, açık renkli gaita, kilo kaybı kaşıntı, zayıflama ve anoreksi sarılığa eşlik eden diğer bulgulardır.

Pankreas baş kesiminde oluşan tümörler kolestaz kliniği ile geldiğinden laboratuarda direkt hakimiyetinde hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz düzeylerinde orta derecede, aminotransferazlarda ise hafif düzeyde bir artış söz konusudur. Normokromik anemi ve hafif hipoalbuminemi, neoplastik sürecin klinik doğasını ve onun nutrisyonel sonucunu yansıtabilir. Burada

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 bir kısmında da pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olarak ekzokrin yetersizlik nedeniyle steatore ve malabsorbsiyon bulguları vardır.

Hastaların çok az kısmında sarılık yoktur. Bu hastalarda kanser pankreasın soluna yerleşmiş olup hastada kemirici epigastrik ağrı ve sırt ağrısına neden olur.

Pankreas kanserindeki ağrı kanserin çölyak ve superior mezenterik pleksusa invazyon yapması nedeniyledir. Ağrı daha çok düşük yoğunlukta ve künt olup karnın üst bölgesinde belli belirsiz bir lokalizasyonda kendini gösterir. İlerlemiş vakalarda ağrı sırta lokalize olur.

Hastaların yaklaşık olarak %6-68'inde yeni başlangıçlı bir diyabet ilk klinik bulgu olabilir. Diyabetin ortaya çıkışının nedeni tam olarak anlaşılabilmiş olmasa da beta hücre fonksiyonlarının bozulması ve tümör tarafından salınan 'islet amiloid peptid'inin salınımına bağlı periferik dokunun insüline olan duyarlılığını kaybetmesi sonucu olduğu sanılmaktadır.

Akut pankreatit ise nadiren ilk başvuru sebebidir. Bu durum pankreatik kanalın tıkanmasına bağlı olarak gelişmekte ve kliniğe akut pankreatit olarak yansımaktadır. Bu nedenle yaşlı bir hastanın akut pankreatit kliniği ile başvurupda 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 yol açarak bulantı, kusma gibi ilave semptomlara da yol açabilmektedir (78).

2.6.6. Tanı

Tanı; laboratuvar incelemeleri, görüntüleme yöntemleri ve patolojik incelemelerle konur.

2.6.6.1. Laboratuvar İncelemeleri

Pankreasın baş kesiminde yerleşmiş olan tümörler kolestaz kliniği ile geldiğinden laboratuvar da direkt hakimiyetinde hiperbilirubinemi, Alkalen Fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz düzeylerinde orta derecede, aminotransferazlarda ise hafif düzeyde bir artış söz konusudur. Normokromik anemi ve hafif hipoalbuminemi, neoplastik sürecin klinik doğasını ve onun nutrisyonel sonucunu yansıtabilir. Burada tipik olarak hepatit göstergeleri negatiftir. Daha sık intraduktal papiller müsinöz neoplazmlarda görülmekle birlikte, pankreas duktal adenokarsinomlu hastalarda da serum amilaz ve lipaz düzeyleri yükselebilmektedir. Protrombin zamanında uzama ancak derin sarılıklı olan ve yağda eriyen vitaminlerin emilemediği hastalarda söz konusudur(79).

Bu güne kadar çok çeşitli tümör markerleri önerilmiştir ancak bunlar arasında klinik pratikte en çok kullanılanı Ca 19-9'dur. Serum Ca 19-9 genel olarak pankreas kanserli hastaların tedaviye verdiği yanıtı takipte kullanılan bir göstergedir. Lewis kan grubu fenotipine sahip olan hastalarda (-a, -b) Ca 19-9 sekrete edilemez. Bu nedenle yaklaşık %10- 15 pankreas kanserli hastada Ca 19-9 tespit edilememektedir. Bunun için de Ca 19-9'un tarama markeri olarak kullanılması sınırlıdır. Ayrıca Ca 19-9, pankreas kanseri henüz küçük veya asemptomatik iken normal sınırlarda olabildiği gibi benign biliyer hastalıklar, kolestatik hastalıklar, akut veya kronik pankreatit, safra taşları gibi hastalıklarda da yükselebilmektedir. Benzer problemler diğer markerlerde de olduğundan Ca 19-9 ile diğer markerlerin bir arada bakılarak değerlendirilmesi tanıdaki doğruluğu artırır. Sağlık yokken bakılan Ca 19-9 düzeyi oldukça anlamlı olup bu değer >200 U/ml ise pankreas kanseri akılda tutulmalıdır (80). CA 19-9 sensitivitesi %80 ve spesifitesi %90 olan bir testtir (81). CEA, CA-125, ribonükleaz, elastaz gibi tümör belirleyicilerinin şu ana kadaryarı gösterilememiştir (82).

2.6.6.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.6.6.2.1. Ultrasonografi (USG)

Sarılık veya karın ağrısına yaklaşımda ilk görüntüleme metodu olarak gayet yararlıdır. Avantajı, düşük maliyetli ve non invazif olmasıdır. Barsak gazlarından

etkilenmesi ve yapan kişinin deneyimine bağlı olması dezavantajdır. Ultrasonografinin pankreas tümörlerini tanımlaması % 50-70 olarak belirtilmektedir. %75 sensitivite, %85 spesifitesi vardır. Karaciğer metastazlarının saptanmasında iyidir (83). USG'de normal pankreatik parankimal paternin kaybolduğu görülür. Lezyon, pankreasın ekodansitesinde lokal değişiklik olarak izlenir. Kitle, pankreas ve karaciğere oranla daha daha hipoekoiktir. Sınırları irregüler hale gelir ve pankreasın boyutları artabilir (84).

2.6.6.2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

En çok kullanılan ve en iyi bilgi veren BT'dir, BT hem oral hem de IV kontrast verilerek ve ince kesitler alınarak yapılırsa daha etraflı bilgi edinilir. Pankreas kanserinin BT bulgular şu şekilde sıralanabilir: Fokal kitle, komşu organ yayılımı, 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 gösterebilir; buna karşılık BT'de rezektabl görünen pankreas tümörlerinin yaklaşık üçte birinin ameliyatta rezektabl olmadığı anlaşılır. BT'de pankreas kanserinde rezektabilite kriterleri şunlardır: Ekstrapankreatik metastaz olmaması, superior mezenterik- portal ven bileşkesinin açık olması, hepatic arter ve superior mezenterik artere tümör infiltrasyonu olmaması, vena kava inferior ve aorta infiltrasyonunun olmaması.

Genellikle özellikle tıkanma sarılığı bulunan hastalarda USG ve BT ile yeterli bilgi elde edilir; tıkanma sarılığının varlığı seviye ve tabiatı büyük oranda anlaşılır. Bu konuda MR'ın BT'ye bir üstünlüğü gösterilememiştir. Yalnız BT'de 2 cm'den küçük lezyonlar genellikle gösterilemez (85).

2.6.6.2.3. Manyetik Rezonans (MR) ve Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP)

MR'nın pankreaskanseri tanı ve evrelemedeki rolü net değildir. Bazı çalışmalarda tümör rezektabilitesini göstermede MR'nın BT'ye bir üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir. Yüksek hızlı MR'nın evreleme ve rezektabilite değerlendirmesinde BT'ye üstün olduğunu belirten yayınlar vardır (86, 87, 88).

MRCP invaziv olmayan bir yöntemdir. Pankreatik ve bilier tıkanmaların tanısaldeğerlendirilmesinde yaygın kullanılmaya başlanmıştır ve muhtemelen tanısal amaçlı ERCP'nin yerini alacaktır. MRCP'nin ERCP'ye göre dezavantajı, tespit edilen patolojiden biyopsi alınamaması ve gereğinde safra yollarını drene etmek için stent yerleştirilememesidir (89).

2.6.6.2.4. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP)

ERCP;BT ile net fokal görüntü alınamayan şüpheli (taş?) olgularda, kronik pankreatit ile ayırıcı tanıgerekiyorsa, pankreatografi veya sitolojik inceleme için, periampuller tümör şüphesi varsa biopsi için, endoskopik stent yerleştirmek için yapılmalıdır.Sarılıklıhastalarda preoperatif safra drenajı tartışmalı bir konudur. Ancak derhal ameliyatınsakıncalı olduğu, ileri malnütrisyonlu, sepsisli, çözülebilecek medikal sorunlarıolan hastalarda, özellikle internal transpapiller drenaj safrayı barsağa akıtacağıiçin bakteriyel translokasyonu da önleyerek perioperatif septik komplikasyonların önüne geçebilir (90).

2.6.6.2.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PETyeni bir görüntüleme tekniğidir. Bu işlemintemeli kanser hücrelerinde artmış glukoz metabolizmasına dayanır (91). PET'inpankreatik kanserin karaciğer metastazlarını göstermede, BT veya USG'den daha güvenilir olduğunu gösterenyayınlar bildirilmiştir (92). Bu yönteminlenf nodu metastazlarını göstermede ve pankreas kanserinkronik pankreatitten ayırt etmede BT'den daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (93, 94).

2.6.6.2.6. Endoskopik Ultrasonografi

EUS'un damar invazyonu, küçük tümörlerin tespiti ve evrelendirmede yararlı olduğu gösterilmiştir. Portal ve mezenterikvene invazyonun tespiti, tümörün çıkarılabilirliğine, pankreas çevresindeki lenf nodlarının tespitine ve hastanın ameliyat endikasyonunun olup olmadığına karar vermede önemlidir.

Lokal evrelemeve pankreatik adenokarsinomların doku doğrulamasında sıklıkla kullanılmaktadır. Endoskopik ultrasonografi ile tespit edilen tümörlerden ve lenf nodlarından ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına olanak sağlamaktadır, bu

durum da histolojik tanıyı koymamızı kolaylaştırır. Pankreasın kistik lezyonlarının aspire edilerek drenajına olanak sağlar. Pahalı olması, sedasyon gerektirmesive ileri derecede uygulayan kişinin deneyiminebağlı olması endoskopik ultrasonografinin rutin kullanılmasını sınırlayan faktörlerdir (95-99).

2.6.6.2.7. Anjiografi

Anjiografi selektif çöliak veya superior mezenterik arter anjiografisi şeklinde yapılır; bunun özellikle venöz fazı bilgi verir.

Anjiografi; BT ile rezektabilitenin şüpheli olduğu durumlarda, daha önce ayrı bölgeden ameliyat geçirmiş olanlarda, damarların durumu hakkında çok daha sağlıklı bilgi edinilmek istenen kritik sağlıklı hastalarda, damar rezeksiyonu düşünülüyorsa buna hazırlık açısından yapılmalıdır.

Anjiografi günümüzde preoperatif rutin olarak yapılmamaktadır (90).

2.6.6.3. Aspirasyon Sitolojisi

Pankreas biyopsisi gereken durumlarda perkütan veya endoskopik yaklaşımla biyopsi alınabilmektedir. BT eşliğinde pankreastan perkütan biyopsi alma işlemi yaklaşık 20 yıldır güvenle uygulanmaktadır. Bu işlemin duyarlılığı yaklaşık olarak %57-96 civarındadır. Son çalışmalarda EUS eşliğinde yapılan sitolojilerin de benzer sonuçlar verdiği izlenmiştir. Perkütan biyopsinin kanama, pankreatit, fistül, abse ve ölüm gibi komplikasyonları olabilmektedir. Ayrıca biyopsi esnasında tümörün traktus boyunca yayılması ihtimali de söz konusudur. Bu nedenle biyopsi gereken durumlarda genellikle EUS ile ince iğne aspirasyonu tercih edilmektedir.

Pankreas başında kitle olan ve obstrüktif sarılığı bulunan hastalarda preoperatif veya intraoperatif biyopsi almanın gerekli olmadığına dair görüşler mevcuttur. Çünkü biyopsi pozitif de çıksa negatif de çıksa eksplorasyon ve rezeksiyon önerilmektedir. Fakat major pankreatik rezeksiyonun mümkün olmadığı ya da endike olmadığı vakalarda pankreas biyopsisi veya karaciğer ve subkutan lenf nodu gibi uzak metastazlardan biyopsi yapmanın faydası vardır. Çünkü böyle vakalar palyatif kemoradyasyon tedavisi veya tek başına kemoterapi için aday olabilirler. Ayrıca preoperatif neoadjuvan protokol alacak hastalarda adenokarsinomun doku

tanısı olması gerekir. Yine klinik başvuru şekli görüntüleme yöntemleri ile pankreas kanseri tanısı şüpheli olan vakalarda biyopsi düşünülebilir.

İnce iğne aspirasyon ayrıca adenokarsinom ile lenfoma olgularının ayırt edilmesine de imkan sağlar. Pankreatik lenfoma olguları unrezektabl olsalar bile oldukça yüksek kür şansına sahip olduklarından bu ayırım önem arz etmektedir.

Tekrarlanan ince iğne biyopsilerine rağmen negatif sonuç çıkan hastalarda malignite hemen ekarte edilmemeli ve küçük tümörlerin ıskalanabileceği hatırd tutulmalıdır(100).

2.6.7. Evreleme

TNM Tanımları

Primer Tümör (T)

TX-Değerlendirilemeyen tümör

T0-Primer tümör bulgusu yok

Tis-Karsinoma in situ (PanIN-3 dahil)

T1-Pankreasa sınırlı, ≤ 2 cm altında tümör

T2-Pankreasa sınırlı >2 cm üzeri tümör

T3-Duodenum, koledok kanalı, peripankreatik yayılım

T4-Superior mezenterik arter (SMA), çöliak aks tutulumu, mide, dalak veya kolon yayılımı

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX-Değerlendirme yapılamayan vaka

N0-Lenf nodu metastazı yok

N1-Bölgesel lenf nodu metastazı var

Uzak Metastazlar (M)

MX-Değerlendirme yapılamayan vaka

M0-Uzak metastaz yok

M1-Uzak metastaz var

Pankreas kanserinde TNM sınıflaması

Stage I: Tümör pankreas sınırları dışına çıkmamış, lenf nodumetastazı yok

Stage II: Tümör pankreas dışındaki yakın komşu dokuları tutmuş fakat lenf nodu metastazı yok

Stage III: Lenf nodu metastazı (+)

Stage IV: Uzak metastaz (+)

Tablo 1. Dünya sağlık örgütü 2010 yılı pankreas tümörleri evreleme sistemi (101)

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1 T2 T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi N	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.6.8. Tedavi

2.6.8.1. Cerrahi Tedavi

Detaylı bir preoperatif değerlendirilmenin gerektiğini pozitif rezeksiyon sınırlarının fazlalığından ve lokal tümör nüksü insidensinin yüksekliğinden anlamak kolaydır. Eğer geride tümör dokusu kaldıysa rezeksiyonun hiçbir anlamı yoktur. Hasta hemen hemen boşuna ameliyat edilmiş demektir. Günümüzde nonoperatif palyasyon yöntemleri sayesinde inoperabl hastaların çoğunda palyasyon için laparotomi gereksizdir. Pankreas kanserinde uygulanan rezeksiyonları dört grupta toplayabiliriz:

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

4-Distal pankreatektomi

Bunlardan en sık uygulananı standart Whipple ameliyatıdır. Ameliyatı üç safhada ele almak gerekir:

A. Rezektabilitenin tayini

B. Rezeksiyon

C. Rekonstrüksiyon

Rezektabilitenin tayininde ilk olarak dikkat edilecek nokta PD rezeksiyon sınırları dışındatümör olup olmadığıdır; periaortik ganglionlardan çöliak ganglionların tutulmuş olması tümörün standart Whipple ameliyatı sınırları dışına taşmış olduğunu gösterir. Rezeksiyon sınırlarıiçindeki pozitif ganglionlar kontrendikasyon teşkil etmez. Daha sonra dikkati primer tümöre çevirmelidir: Pankreas başındaki tümör rezektabl olup olmadığı, vena kava inferior ve aortta, superior mezenterik arterde (SMA), superior mezenterikvende (SMV) ve portal vende infiltrasyonu olup olmadığına bakılır.

Rezeksiyonda iki seçenek vardır: Antrektomi veya pilorun korunması. Klasik Whipple'de %40-50 distal mide rezeksiyonu yapılır, pilor koruyucu rezeksiyonda ise pilorun 2 cm altından kesilir. Günümüzde pek çok seride pilorun korunduğu PD yüzdesi pankreas başıkanseri için de daha fazladır. Piloru koruyan rezeksiyon ilk olarak 1944 yılında Watson tarafından yapılmıştır. Ancak 1978 yılında Traverso ve Longmire'in selim lezyonlar ve periampuller tümörler için yaptığıyayından sonra popüler olmuştur.

Piloru koruyan PD'nin avantajlar ise şu şekilde sıralanabilir: Postgastrektomi semptomları azalır, marjinal ülser azalır, vagotomi yapılmaz, teknik olarak daha kolaydır.

Dezavantajı ise distal küçük kurvatür ve subpilorik lenf ganglionlarının çıkartılamaması ayrıca ameliyattan sonra mide boşalmasında uzun süren güçlüklerdir.

Klasik Whipple'in pankreas başıkanseri için tercih edilmesi gerektiğini savunanlar olduğu gibi, pilor koruyucu rezeksiyon ile pankreas kanserinde % 20'lik 5 yıllık sürvi elde edenler de vardır.

PD'den sonra en çok sorun çıkartan anastomoz pankreatikojejunostomidir; fistül oranı yüksektir. Bu nedenle pek çok model ortaya atılmıştır.

Pankreatikojejunostomi

Uç-uca invajinasyon, uç-yan invajinasyon, uç-yan duktojejunostomi şekillerinde yapılabilir. Çoğunlukla tercih edilen yöntem pankreas güdüğünün 2-3 cm'lik kısmının mobilize edilerek jejunum içine invajinasyonudur. Duktojejunostomi veya Wirsungojejunostomi: Kanal genişlemiş ise yapılması uygundur. Her türlü pankreatikojejunostomi için çok iyi bir drenaj gerekir.

Pankreatikogastrostomi

İlk olarak Waugh ve Clagett tarafından 1946 yapılmış ancak son yıllarda popülerite kazanmıştır. Sonuçları pankreatikojejunostomiden daha iyidir. Pankreas kanalı mide içine implante edilebilir veya kanal genişise pankreas kanalı mide mukozası anastomozu yapılır. Avantajları şu şekilde sıralanabilir: Pankreas mide arka duvarına komşudur, pankreasın proteolitik enzimleri midenin asid ortamında aktive olmazlar, aynı barsak ansına yapılan anastomoz sayısı azalmış olur veliteratürden toplanan 228 olguda fistül 4 olguda görülmüştür.

Genişletilmiş rezeksiyonlar

1-Total pankreatektomi

2-Radikal pankreatektomi (Superradikal)

3- Regional pankreatektomi

Total Pankreatektominin (TP) Avantajları: Multisentrik kanserler ortadan kalkar. Kanser distal pankreasa direkt, intraduktal ve lenfatik permeasyon ile yayılımı ortadan kalkar. Pankreasın ve regional lenf ganglionlarının daha geniş blok rezeksiyonu sağlanır. Pankreatikojejunal anastomozdan kurtulmuş olur. Ancak, pankreas başı kanserinde TP'nin bir sürvi avantajı görülmemiştir, morbidite ve mortalite azalmamıştır. İlâveten ortaya çıkan kalıcı Diabetes mellitus ile uğraşmak zorunda kalınmıştır. Bu nedenlerle TP rezeksiyon sınırında kanser bulunan veya gross multisentrik tümörler için yapılmaktadır.

Fortner “Regional Pankreatektomi” ameliyatını ortaya atmıştır. Fortner'in regional pankreatektomi ameliyatında en bloc pankreas ve çevre doku rezeksiyonu + portal ven ve superior mezenterik venin segmenter rezeksiyonu yapılır. Bunlara segmenter arteriel rezeksiyonlar (hepatik, superior mezenterik arterler) ve total gastrektomi ile transvers kolektomi bazı olgularda eklenir. Fortner'in sonuçları: Mortalite %8, ortalama survi 13 ay, üç yıllık sürvi %3. Ancak Fortner'in hastalarının çoğu ileri evrelerde idi. Lenf metastazlarının %33'ü standart Whipple ameliyatı sınırları içine girmeyen yerlerde idi; yani bu ameliyat pankreas başı duktal adenokarsinomunun cerrahi tedavisi için yeterli değildir.

Pankreas duktal adenokarsinomunda prognozu etkileyen faktörler tümörün çapı, lenf nodüllerinin durumu, rezeksiyon sınırında tümör olmaması ve tümörün DNA içeriğidir. Diploid DNA içeren tümörlerde aneuploid olanlara göre sürvi çok daha uzundur. Bu faktörlere tümörün differansiyasyon derecesi, damar invazyonu ve perinörasenvazyon olup olmaması, kan transfüzyonu miktarı ve ameliyat süresi de eklenebilir(102).

2.6.8.2. Kemoradyoterapi

Tek başına cerrahinin başarısız olması nedeni ile hem randomize hem de nonrandomize adjuvan kemoradyoterapi çalışmaları başlamıştır.

1985 yılında Gastrointestinal Araştırma Grubuna tarafından yapılan bir çalışmada 43 hastaya komplet rezeksiyon yapıldıktan sonra 22 hastaya adjuvan tedavi verilmeyip sadece izlenmiş, 21 hastaya ise 40 Gy'lik bir dozda rejyonel split radyasyon ve postoperatif 3 gün uzun infüzyon 5-florourasil (5-FU) verilmiş. Sonuçta görülmüş ki adjuvan kemoradyoterapi verilen grup yalnızca rezeksiyon yapılan gruba göre median sağ kalım (20 ay/1 ay), 2 yıllık sağ kalım (%43/ %15) ve 5 yıllık sağ kalım (%19/ %5) bakımından çok yüksek olmamakla beraber önemli ölçüde gelişme göstermiştir(103).

1990'lı yıllarda rapor edilen cerrahi serilerinde uzak metastaz harici lokorejyonel nüks oranları %50'nin üzerinde rapor edilmiştir. Bu sonuçlar ışığında cerrahi sonrası nüksleri önlemek amacıyla hastalara ek tedavi yapılması gereği ortaya çıkmıştır. İlk olarak Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubunun (GITSG)

çalışmalarında cerrahi rezeksiyon sonrası hastalara kemoradyoterapi (5-FU ile) uygulanmış. Kemoradyoterapi kolunda %43, cerrahi kolunda %18 sağ kaldığı gösterilmiştir(104). EORTC ve ESPAC 1 çalışmalarında da 5-FU bazlı kemoradyoterapinin sağ kalım avantajı sağladığı rapor edilmiştir (105, 106).

2002 yılında ASCO'da yayınlanan MD Anderson kanser merkezinden yapılmış bir çalışmada 86 hastaya neoadjuvan kemoradyoterapi (Preoperatif Gemsitabin/XRT) verilmiş ve 86 hastadan 64'üne kemoradyoterapi sonrasında cerrahi uygulanmış. Sonuçta; tüm hastalarda median sağ kalım 21.2 ay, sadece kemoradyoterapi uygulanan grupta 7.3 ay, neoadjuvan kemoradyoterapi + cerrahi uygulanan grupta ise 36.6 ay olarak tespit edilmiştir (107). Bir başka çalışmada ise 5-FU ile gemsitabinin kemoradyoterapi kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gemsitabin ile kombinasyon kolunda sağ kalım yararı (3 yıllık median sağ kalım gemsitabin kolunda %32, 5-FU kolunda %21 anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (108).

Neoadjuvan tedavi, tümörün evresini azaltarak rezeksiyon yapma şansını arttırması yanısıra mikro metastatik hastalığın erken tedavisinde yararlı olabilir. Yapılan çalışmalarda 5-FU bazlı neoadjuvan kemoradyoterapinin perioperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmadığı rapor edilmiştir. Ancak etkinlik açısından randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (109).

2.6.8.3. Palyatif Tedaviler

Ağrının Tedavisi: Basamak tedavisi uygulanır. Parasetamol, NSAİ ilaçlar, trisiklik antidepresanlar ve morfin türevleri kullanılabilir. İlaç tedavisi yeterli gelmiyorsa perkütan çölyak ganglion blokajı (40 ml %5 fenol veya 2 ml %50 alkol ile ameliyatta aortun her iki yanına yapılır) denenebilir.

Sarılık: Bu hastalarda pasajı sağlamak için endoskopik stent uygulanır. Stent takıldıktan sonra kolanjit, tıkanma ve stentin migrasyonu gibi komplikasyonlar gelişebilir. Geniş çaplı stentlerde tıkanma ve kolanjit gelişimi daha az görülür. Genel olarak kısa yaşam beklentisi olanlarda plastik stent, uzun yaşam beklentisi olan hastalarda ise metal stent tercih edilmelidir. Uzun yaşam beklentisi olan hastalarda cerrahi tedavi de seçenekler arasındadır. Endoskopun duodenumun ikinci

kısına geçemediği ve operasyonun yapılamadığı durumlarda tek seçenek perkütan radyolojik stent koymadır.

2.6.9. Prognoz

Tümörün histolojik formu, diferansiyasyonu, lokal yayılımı, lenfovasküler ve perinöral invazyon, bölgesel lenf nodu metastazının olması, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, prognoza etkili faktörler olarak bildirilmiştir(110, 111).

Has taların %80'inden fazlası lokal damarsal invazyon yada uzak metastaz nedeniyle küratif tedavi şansını kaybetmektedir. Bu nedenle hastaların sağkalım sürecini uzatmak, semptom palyasyonu sağlamak ve yaşam kalitesini arttırmak amacıyla kemoterapi uygulanmaktadır. Metastatik pankreas kanseri tedavisinde kemoterapi, semptom palyasyonu ve sağkalım avantajı sağlamaktadır. 5-FU, gemitabin, antrasiklin, ifosfamid, taksanlar, irinotekanlı monoterapiler yada bu ilaçların kombinasyonları pankreas kanser kemoterapisinde kullanılmaktadır. 5-FU bazlı tedavi kombinasyonlarında palyatif bakıma oranla anlamlı sağ kalım avantajı gösterilmiştir. Gemitabin ile yapılan çalışmalarda özellikle yaşam kalitesi açısından sağlanan avantaj nedeni ile gemitabin, pankreas kanseri tedavisinde temel ilaç haline gelmiştir. Gemitabin üzerine iyileştirme arayışları başka ajanlarla kombinasyon yada farklı gemitabin uygulamaları yönünde olmuştur. Özellikle meta analizler sonucunda gemitabine fluoroprimidinlerin (5-FU yada kapesitabin) yada sisplatin eklenmesi, sağkalım avantajı sağlamaktadır. Bunun dışında gemitabinin klasik yarım saat yerine daha uzun sürede uygulanması da etkinliği arttırmaktadır. Ancak tüm bu kemoterapi uygulamalarının yapıldığı hasta gruplarında median sağ kalım lokal ileri, rezeke olmayan hastalarda 8-12 ay arasında değişirken, metastatik pankreas kanserli hastalarda sağ kalım 3-6 ay arasında olmaktadır (112).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hastalar

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Kliniğinde 2013 yılında pankreas kanseri tanısı ile tetkik edilen toplam 32 hastanın dosyası incelendi. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı. Histopatolojik olarak ve/veya en az bir görüntüleme yöntemi ile pankreas kanseri tanısı konan 32 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek bilgileri alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların dosyaları arşiv sisteminden incelenerek yaş, cinsiyet bilgileri, meslek, eğitim düzeyi ve kan grupları kaydedildi.

Hastaların tanı almadan bir yıl önceki vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplandı. Hastaların dosya bilgilerinden sigara, alkol kullanım öyküleri, süresi ve miktarları kaydedildi. Hastaların çeşitli ilaç kullanım öyküleri, eşlik eden sistemik hastalıklar, ek malignite, kolesistektomi öyküsü, tümör marker (CA 19-9, CEA) düzeyleri, ailede pankreas ve diğer kanser öyküsü bilgileri incelendi.

Ayrıca beslenme alışkanlıkları (Sebze, meyve tüketimi, hayvansal gıda, kızartma, tüketilen yağ cinsi, ızgarada yenilen et ve yoğurt tüketimi), fiziksel aktiviteleri durumları kaydedildi.

BT taramaları Somatom Definition AS 128-Slice (Siemens, Almanya) cihazı ile gerçekleştirilmiş ve şu parametreler kullanılmıştır: kesit kalınlığı, 1 mm; atım, 2; yeniden yapılandırma aralığı, 0, 6 mm; FOV, hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 320–400 mm. Görüntüler kontrast madde verildikten 35-40. Saniyede arteriyel fazda, 60. Saniyede venöz fazda alınmıştır. İyonik olmayan bir kontrast madde 4-5 mL/s hızında ve 100 mL miktarında bolus tarzında verilmiştir.

MR görüntülemeleri Magnetom Avanto 1, 5 Tesla (Siemens, Almanya) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Kontrast madde verilmeden önce aksiyal ve koronal HASTE T2 ağırlıklı görüntüler (TR, 1300 ms; TE, 91 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, hastanın boyutlarına göre değişmek üzere 340–400 mm; matriks, 256 x 180) elde

edilmiştir. 10 mL kontrast madde verildikten sonra aksiyal VİBE T1 ağırlıklı görüntüler (TR, 4,87 ms; TE, 2,42 ms; kesit kalınlığı, 3 mm; FOV, 340–400 mm; matriks, 240 x 320) alınmıştır.

Hastaların dosya bilgilerinden varsa biyopsi ve cerrahi patoloji sonuçları incelendi. Patoloji verileri pankreas adenokarsinomu ile uyumlu olan hastalar çalışmaya alındı. Patolojik tanısı olmayan veya biyopsi yapılamayan ancak görüntülemelerle pankreasta kitle tespit edilen ve görüntüleme özellikleri adenokarsinom ile uyumlu olan hastalarda çalışmaya alındı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen tüm veriler, bilgisayar ortamında SPSS for Windows 20.0 paket program kullanılarak tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistiksel analizi yapılarak yorumlandı.

Numerik değişkenlerde normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren numerik değişkenlerde t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı.

Kategorik değişkenlerde çapraz tablolar oluşturulup chi-square (ki-kare) analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji 2013 yılında pankreas kanseri tanısı ile tetkik edilen toplam 32 hastanın dosyası incelendi. Histopatolojik olarak ve/veya en az bir görüntüleme yöntemi ile pankreas kanseri tanısı alan 32 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek bilgileri kaydedildi. Kontrol grubu olarak kanser öyküsü olmayan, yaş aralığı benzer 33 kişi çalışmaya dahil edildi.

Olgulardan sadece 13 tanesinden biyopsi alınmıştı ve diğer hastaların patolojik tanıları yoktu. Bu 13 olgunun hepsinin patolojik tanısı da duktal adenokarsinomdu. Diğer hastaların görüntüleme yöntemleriyle incelemesinde görüntü karakterleri adenokarsinom ile uyumluydu.

Bu çalışmadaki 32 hastanın 15'i (%46,9) erkek, 17'si (%53,1) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması; $65,5 \pm 10,6$ (min-max:45-86) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 33 hastanın 16'sı (%48,5) erkek, 17'si (51,5) kadındı. Kontrol grubunda yaş ortalaması; $65,6 \pm 10,4$ (min-max:47-87)'di. Yaş ortalaması açısından gruplar arası anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0,05$). Pankreas kanserli kadınların yaş ortalaması $69,4 \pm 11,1$, hasta erkeklerin yaş ortalaması ise $60,7 \pm 7,9$ 'di. Hasta grubunda cinsiyetler arası yaş ortalaması açısından bakıldığında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Literatürlerde erkek hastaların oranı yüksek iken bizim çalışmamızda kadınlardaki oran yüksekti.

Yaşadığı yerler açısından incelendiğinde hastaların % 62,5'u Isparta ili sınırları içinde yaşamakta, %37,5'u Isparta ili dışında, kontrol grubunun %57,5'u Isparta ili sınırları içinde, %42,5'u Isparta ili dışında yaşamaktaydı. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Eğitim durumu açısından yapılan incelemede hastaların 9'u (%28,1) eğitim almamış, 20'si (%62,5) ilkokul-ortaokul mezunu, 2'si (%6,2) lise, 1'i (%3'1) üniversite mezunuydu. Kontrol grubunda ise 3'ü (%9'1) eğitim almamış, 21'i (%63,6) ilkokul-ortaokul mezunu, 6'sı (%18,2) lise, 3'ü (%9'1) üniversite

mezunuydu. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Değerler tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Eğitim Durumu

	Hasta	Kontrol	P
Eğitim almamış (n)	9 (%28,1)	3 (%9,1)	$P > 0,05$
İlk ve orta eğitim (n)	20 (%62,5)	21 (%63,6)	$P > 0,05$
Lise (n)	2 (%6,2)	6 (%18,2)	$P > 0,05$
Üniversite (n)	1 (%3,1)	6 (%18,2)	$P > 0,05$

Pankreas kanseri için BMI’nin riski incelendiğinde, hasta grubunda BMI ortalaması; $27,2 \pm 5,2$ (min-max:18-33), kontrol grubunda BMI ortalaması $25,3 \pm 2,2$ (min-max:19-30) bulundu. BMI ortalaması açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Olguların kan grupları analizinde, hasta grubunda 22 hastanın (%68,8) A kan grubu, 3’ünün (%9,4) B kan grubu, 2’sinin (%6,2) AB kan grubu, 5’inin (%15,6) 0 kan grubu olduğu tespit edildi. Kontrol grubunda ise 13 (%39,4) A kan grubu, 4 (%12,1) B kan grubu, 16 (%48,5) 0 kan grubu olan kişi vardı. Yapılan istatistiksel analizde A kan grubundaki kişilerde pankreas kanserine yakalanma oranının fazla olduğu ve 0 kan grubundaki kişilerin ise pankreas kanserine yakalanma oranlarının düşük olduğu tespit edildi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Değerler tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun kan grubu dağılımı

Kan grubu	Hasta	Kontrol	P
A	22 (%68,8)	13 (%39,4)	$P<0,05$
B	3 (%9,4)	4 (%12,1)	$p>0,05$
AB	2 (%6,2)	0	$p>0,05$
O	5 (%15,6)	16 (%48,5)	$p>0,05$

Pankreas kanserli 32 olgudan erkek olan 15 hastada 13 (%86,7)’ü sigara kullanıyordu, kadın hastaların hiçbiri sigara kullanmıyordu. Kontrol grubunda erkek olan kişilerin 7 (%43)’ü sigara kullanırken kadınlar hiç sigara kullanmıyordu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Hasta grubunda sigara kullananlarda paket-yıl sayısı 10 ile 65 paket-yıl arasında saptanırken, kontrol

grubunda bu 10-50 paket-yıl olarak tespit edildi. Türkiye İstatistik Kurumunun 2008’de yaptığı bir araştırmaya göre erkeklerde sigara içme oranı %33 (Kent), %27,2 (Kırsal). Kadınlarda ise bu oran %7,2 (Kırsal), %18,7 (Kent) olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki hastalarla kıyaslandığında erkek hastalardaki sigara içme oranlarının belirgin yüksek olduğu, kadınlardaki sigara içme oranının toplumlaki oranla örtüşmediği görülmüştür.

Olguların alkol kullanımı incelendiğinde, 2 (%6,2) erkek hastanın alkol kullanım öyküsü vardı. Otuz (%93, 8) hasta alkol kullanmamaktaydı. Kontrol grubunda ise 2 (%6) erkek hasta alkol kullanırken, 31(%94) hasta alkol kullanmıyordu. Erkeklerdeki alkol kullanma oranı %12 olarak tespit edildi. Sağlık Bakanlığının yaptırdığı araştırmaya göre Türkiye’de erkeklerin %36,1, kadınların ise %7’si alkol kullanmaktadır. Çalışmamızdaki hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında erkek hastalardaki alkol kullanma oranlarının topluma kıyasla düşük olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundaki kadınlar hiç alkol kullanmamıştı. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

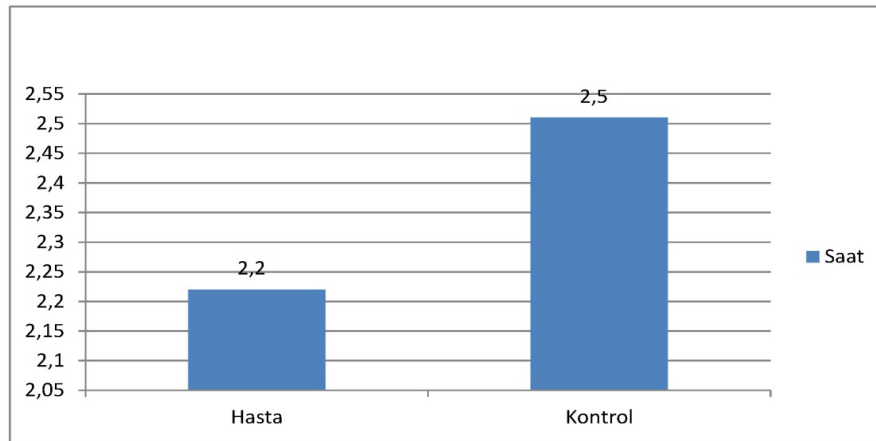
Pankreas kanseri ile ilaç kullanma öyküsü analizinde, hasta grubunda 2 (%6,2) hastanın ACE-ARB kullanımı, 3 (%9,3) hastanın oral antidiyabetik kullanımı, 2 (%6,2) hastanın beta bloker kullanımı ve 4 (%12, 5) hastanın ASA kullanımı vardı. Kontrol grubunda 4 (%12,1) hastanın ACE-ARB kullanımı, 1 (%3,3) hastanın oral antidiyabetik kullanımı, 2 (%6,6) hastanın beta bloker kullanımı ve 5 (%15,1) hastanın ASA kullanımı vardı.

Diyabet öyküsü açısından ele alındığında, hasta grubunda 4 (%12, 5) olguda, kontrol grubunda ise 1 (%3,3) olguda saptandı. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Diğer sistemik hastalıklar; hasta grubunda 4 (%12,5) hastada HT, 2 (%6,2) hastada nefrolitiazis, kontrol grubunda 5 (%15,1) hastada HT, 2 (%6,6) hastada nefrolitiazis şeklindeydi. Bununla birlikte nodüler guatr, katarakt, BPH vb. eşlik eden diğer hastalıklardı.

Eşlik eden diğer maligniteler açısından yapılan değerlendirilmesinde, toplam 2 (%6,2) olguda ek malignite saptandı. Bir olguda mesane kanseri ve bir olguda da Renal cell Ca görüldü.

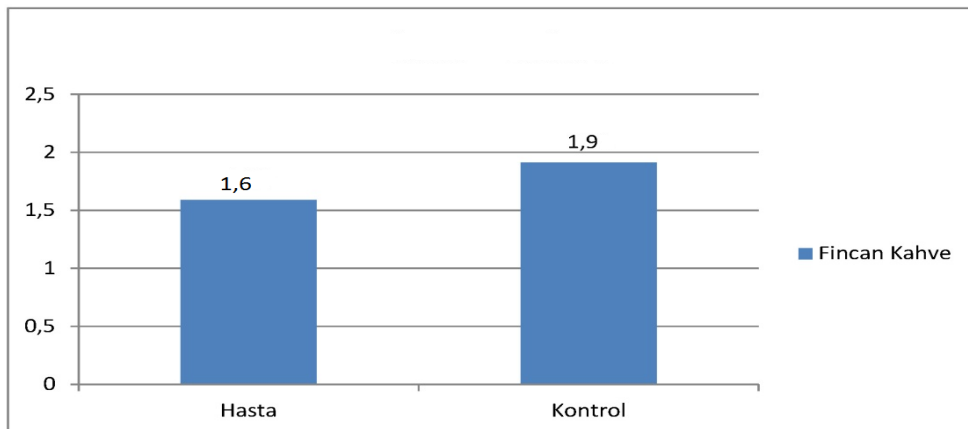
Ailede malignite öyküsü açısından yapılan değerlendirmede 1 hastada (%3,8) ailede pankreas ca öyküsü görüldü. Yapılan istatistiksel analizde risk artışı saptanmadı. Mide Ca, Kolon Ca ve Meme Ca ailede birer kişide görüldü.

Haftalık fiziksel aktivite (düzenli yürüyüş) açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $2,22 \pm 0,6$ saat, kontrol grubunda ise $2,51 \pm 0,7$ saat olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Değerler grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. Fiziksel aktivite (Haftalık toplam yürüyüş saati)

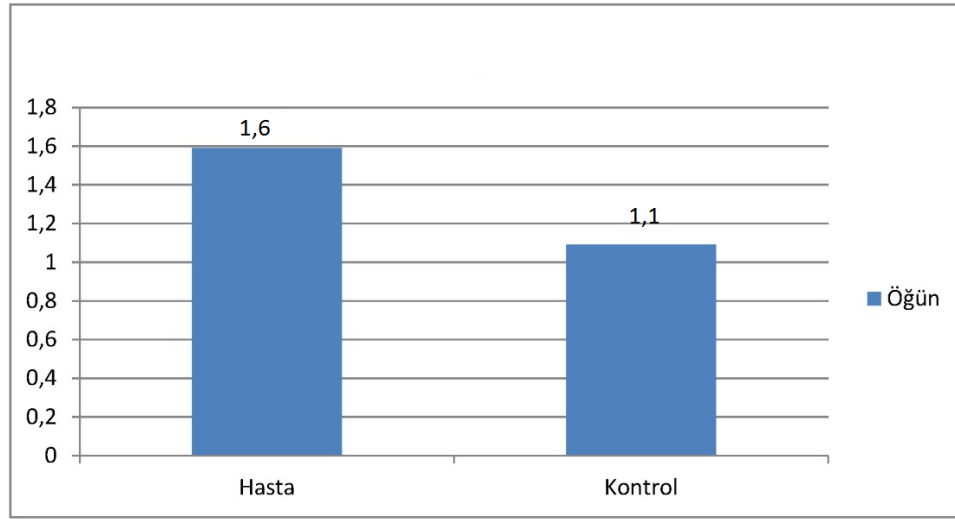
Haftalık kahve içme (fincan/hafta) açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda ortalama haftalık tüketim $1,6 \pm 1,8$ iken kontrol grubunda $1,9 \pm 2,1$ tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel önemde değildi ($p > 0,05$). Değerler grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 2. Kahve içimi (Haftalık içilen fincan kahve sayısı)

Haftalık kırmızı et tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $1,6 \pm 1,3$ porsiyon, kontrol grubunda ise $1,1 \pm 1$ porsiyon olarak tespit

edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde pankreas kanseri riskinde anlamlı artış saptanmadı ($p < 0,05$). Değerler grafik 3’de gösterilmiştir.



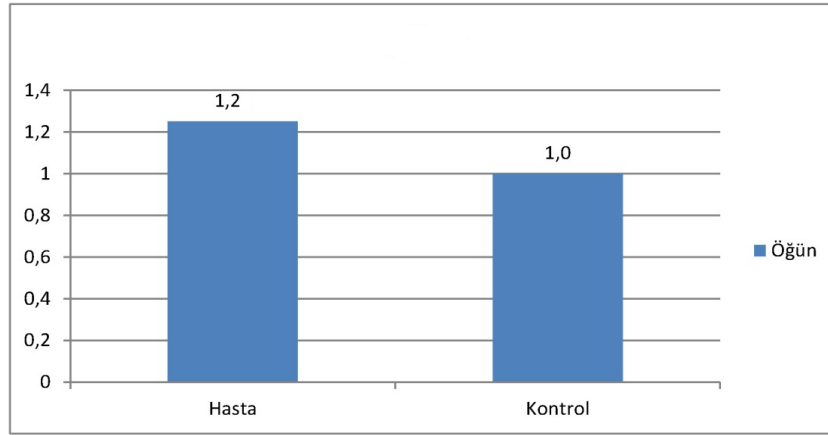
Grafik 3. Kırmızı et tüketimi (Haftalık öğün sayısı)

Yemeklerde kullanılan yağın çeşidi ile pankreas karsinomu ilişkisinin değerlendirmesinde, hasta grubunda zeytinyağı kullanma oranı 5 (%15,6) iken kontrol grubunda bu oran 20 (%60,6) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Çiçekyağı ve tereyağı kullanımı ile ilgili istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Değerler tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Yağ tüketimi

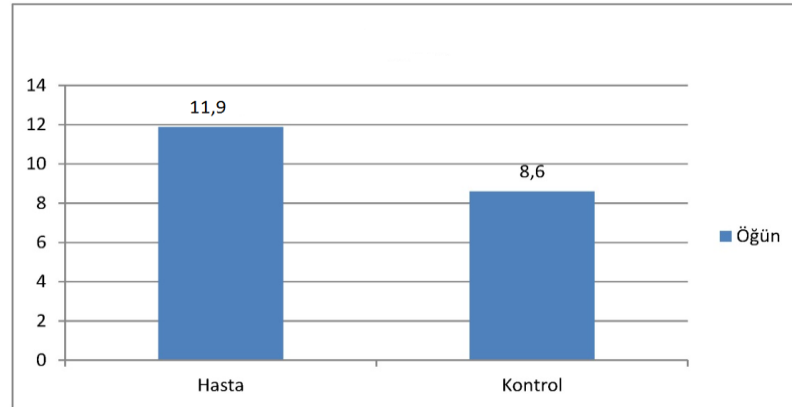
Yağ	Hasta	Kontrol	P
Çiçekyağı	25 (%78,1)	13(%39,4)	$p > 0,05$
Zeytinyağı	5 (%15,6)	20(%60,6)	$p < 0,05$
Tereyağı	2 (%6,2)	0	$p > 0,05$

Öğündeki kızartma tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun haftalık öğün olarak $1,3 \pm 0,8$, kontrol grubunun ise $1 \pm 0,2$ tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Değerler grafik 4’de gösterilmiştir.



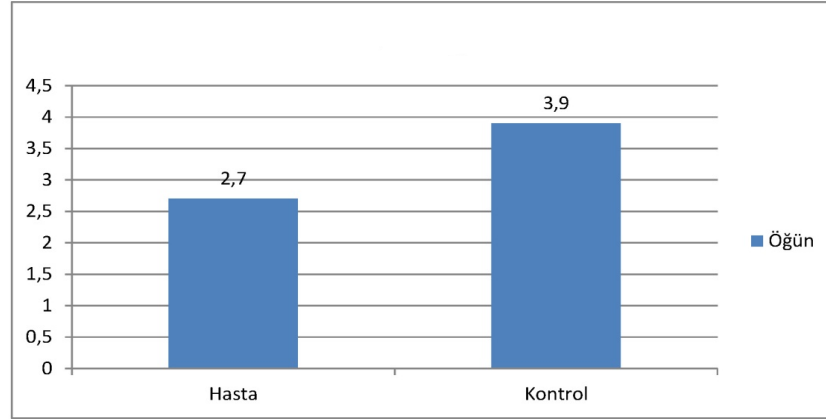
Grafik 4. Haftalık kıyartma tüketimi

Yıllık mangal yapma sayısı açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $11,8 \pm 4,8$, kontrol grubunda ise $8,6 \pm 2,1$ olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Değerler grafik 5’de gösterilmiştir.



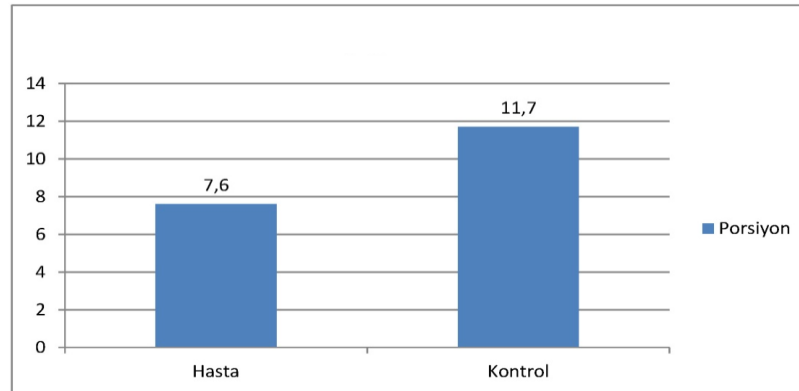
Grafik 5. Yıllık mangal yapma sayısı

Haftalık sebze tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $2,7 \pm 1,1$, kontrol grubunda ise $3,9 \pm 1,6$ haftalık öğün sayısı olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Değerler grafik 6’de gösterilmiştir.



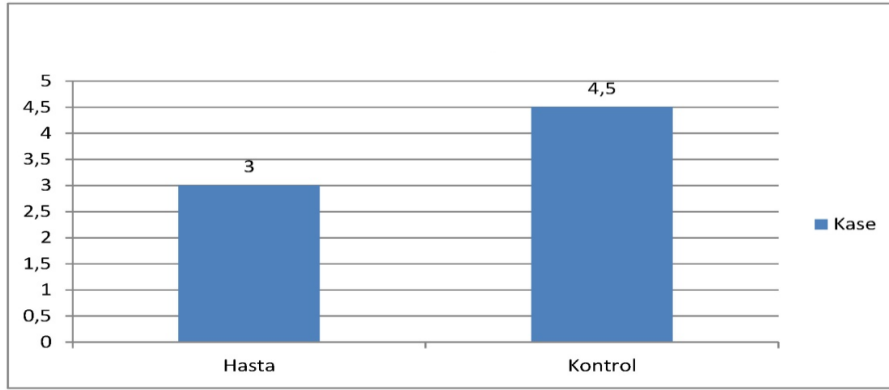
Grafik 6. Haftalık sebze tüketimi (Öğün sayısı)

Haftalık meyva tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $7,6 \pm 3,5$, kontrol grubunda ise $11,7 \pm 5$ haftalık porsiyon olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Değerler grafik 7’de gösterilmiştir.



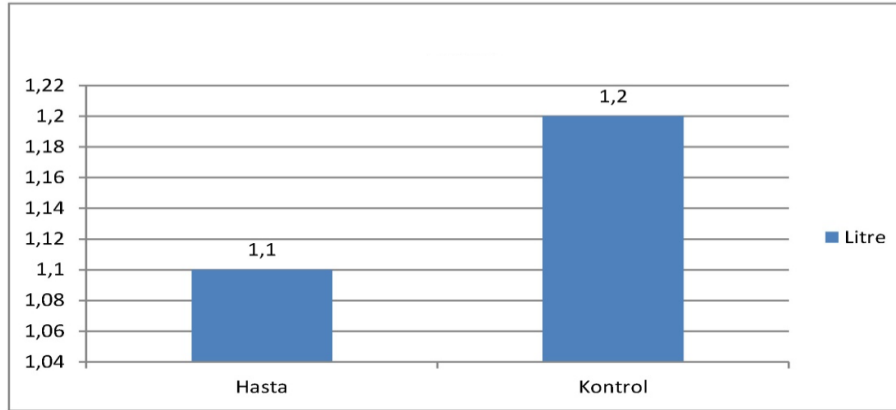
Grafik 7. Haftalık meyva tüketimi (Porsiyon)

Haftalık kase yoğurt tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda haftalık 3 ± 2 , kontrol grubunda ise $4,5 \pm 1,7$ kase olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Değerler grafik 8’de gösterilmiştir.



Grafik 8. Haftalık yoğurt tüketimi (Kase)

Günlük litre/su tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $1,1 \pm 0,2$, kontrol grubunda ise $1,26 \pm 0,5$ litre olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Değerler grafik 9’de gösterilmiştir.



Grafik 9. Günlük su tüketimi (litre/gün)

Allerji öyküleri açısından yapılan değerlendirmede, hastalardaki allerji öyküsü oranı 2 (%6,2) iken, kontrol grubunda bu oran 7 (%21,2) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Değerler tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun allerji öyküsü

Allerji Öyküsü	Hasta	Kontrol	P
(+)	2(%6,2)	7(%21,2)	$p > 0,05$
(-)	30(%93,8)	26(%78,8)	$p > 0,05$

Hastaların tümör markerlarından CA19-9, ortalaması 795 U/ml'dı. Hastaların %78'inde normalden yüksekti. CEA düzeyleri; ortalama 19 (U/ml)'dı, hastaların %51'inde normalden yüksekti.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki 32 hastanın 15'i (%46, 9) erkek, 17'si (%53, 1) kadın olarak saptandı. Tüm hastaların yaş ortalaması; $65,4 \pm 10,6$ olarak bulundu. Kontrol grubunda ise 33 hastanın 16'sı (%48, 5) erkek, 17'si (51, 5) kadındı, yaş ortalaması; $65,6 \pm 10,4$ olarak bulundu. Yaş ortalaması açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Pankreas kanserli kadınların yaş ortalaması; $69,4 \pm 11,1$, pankreas kanserli erkeklerin yaş ortalaması ise $60,7 \pm 7,9$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki yaş dağılımı dünyadaki verilerle benzer bulundu. Hasta grubunda cinsiyetler arası yaş ortalaması açısından bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Kadınlardaki pankreas kanserine yakalanma yaşı erkeklere göre ortalama dokuz yıl daha ileri yaşta tespit edilmiştir. Bu da bizim çalışma grubumuzdaki kadınların hiç sigara içmemesine bağlı olabilir. Çalışmamızda erkek/kadın oranı; (0, 88)'di. Pankreas kanserine yakalanma oranı erkeklerde (1,5/1) yüksek iken bizim çalışmamızda kadınlardaki oran yüksek tespit edildi (3). Bu durum kadın hastaların daha yaşlı olması sonucunda pankreas kanseri riskinin artmış olmasına bağlanabilir. Dünyadaki verilere göre; 40 yaşından sonra pankreas kanseri görülme riski her on yılda bir 2-3 kat arttığı bildirilmiştir. Sıklığı 60 yaş üzeri artmakla beraber 30 yaşın altında nadirdir (3). Bizim çalışmamızda da en çok 6. dekatta görülmüştür.

Pankreas kanserinde suçlanan risk faktörlerinden biriside kan gruplarıdır. Olgular kan gruplarına göre incelendiklerinde hasta grubunda 22 (%68,8) A kan grubu, 3 (%9,4) B kan grubu, 2 (%6,2) AB kan grubu, 5 (%15,6) 0 kan grubu tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise 13 (%39,4) A kan grubu, 4 (%12,1) B kan grubu, 16 (%48,5) 0 kan grubu tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde A kan grubundaki kişilerin pankreas kanserine yakalanma oranının arttığı ve 0 kan grubundaki kişilerin ise pankreas kanserine yakalanma oranlarının azaldığı istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p < 0,05$). Kan grupları ile pankreas kanseri arasında bağlantı vardır. Yapılan bir çalışmada pankreas kanserine yakalanma oranı en yüksek olan kan grubu B, en düşük oranda O kan grubu olarak tespit edilmiş (O grubu: %17, 8-A grubu %23, 8-AB grubu %27, 1- B grubu %30, 4) (61).

Yapılan 2 çalışmada A kan grubu olanlarda pankreas kanseri olma oranı diğerlerinde göre daha yüksek bulunmuş. En düşük oranda 0 kan grubunda görülmüş (62, 63). Bizim çalışmamızda en yüksek risk A kan grubunda en düşük risk ise O kan grubunda tespit edildi.

Pankreas kanseri etyolojisinde suçlanan risk faktörlerinden biriside obezitedir. Çalışmamızda; hasta grubunda BMI ortalaması; $27,2 \pm 5,2$ (min-max:18-33) olarak bulundu. Kontrol grubunda BMI ortalaması $25,3 \pm 2,2$ (min-max:19-30)'di. BMI ortalaması açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Yapılan iki çalışmada BMI değerinin 30'un üzerinde olmasının pankreas kanseri riskini artırdığı rapor edilmiştir (30, 49).

Bizim çalışma grubumuzun genel olarak BMI değeri 30'un altında idi. Yapılan çalışmalarda riskin BMI değeri 35 ve üzerinde olanlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (49). Hastaların tanı sırasındaki BMI değerleri düşük olabileceğinden çalışmamızda 1 yıl öncde tanı konmadan BMI değerleri alındı.

Sigara, pankreas kanserinde suçlanan en önemli risk faktörlerinden birisidir. Çalışmamızdaki 32 hastanın 13'ü sigara kullanıyordu, kadın hastaların hiçbiri sigara kullanmıyordu. Kontrol grubundada 7 erkek sigara kullanırken kadınlar hiç sigara kullanmıyordu. Hasta grubundaki erkeklerde sigara içme oranı %86, kontrol grubundaki sigara içme oranı ise %43 olarak tespit edildi. Sigaranın, tüm pankreatik tümörlerin %20-25'inde etyolojide rol oynayan önemli bir çevresel risk faktörü olduğu bildirilmiştir (7, 21). Günde 20 adetten fazla sigara içmek pankreas kanseri riskini 2,6 kat artırmaktadır (113). Yapılan çalışmalarda kontrol gruplarındaki sigara kullanımının bırakılmasından dolayı pankreas kanserinin oluşma riskinin azaldığı görülmüştür. Sigara bırakılmasının ardından geçen sürenin uzunluğuna bağlı olarak çalışmalar çeşitli sonuçlar göstermiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak 10 yıl, 15 yıl veya daha fazla yıl sigara içenler, sigara içmeyenlere göre daha fazla riske maruz kalırlar (21-23, 26, 114).

Pankreas kanserli hasta grubumuzdaki erkeklerde sigara içme oranı %86'ya ulaşmıştır. Bu durum sigaranın pankreas kanseri gelişimi için tek başına veya diğer riskfaktörleri ile beraber hareket ettiğini akla getirmektedir. Çalışmamızdaki hastalarla kıyaslandığında özellikle erkek hastalardaki sigara içme oranlarının

belirgin yüksek olduğu, kadınların ise hiç sigara içmediği görülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde risk artışı saptanmıştır ($p < 0,05$).

Pankreas kanseri için suçlanan risk faktörlerinden biride alkoldür. Olgular alkol kullanım özelliklerine göre incelendiklerinde sadece 2 (%6,2) erkek hastanın alkol öyküsü bulunurken, 30 (%93,8) hastanın alkol öyküsü yoktu. Çalışmamızdaki erkek hastaların alkol kullanma oranı; %13 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise 2 (%6) erkek hasta alkol kullanırken 31 (%94) hasta alkol kullanmıyordu. Erkeklerdeki alkol kullanma oranı %12 olarak tespit edildi. Kadınlarda ise alkol kullanımı hasta ve kontrol grubunda hiç yoktu. Türkiye ortalaması ile karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubundaki alkol kullanım oranının düşük olduğu görüldü. Yapılan istatistiksel analizde risk artışı saptanmadı ($p > 0,05$).

Alkol pankreas kanseri için direkt bir risk faktörü olarak düşünülmemektedir (115, 116). Bununla beraber, kronik alkol tüketimi pankreatite neden olurken fazla alkol tüketimi diyabete neden olur. Heriki durumda pankreas kanserinin risk faktörlerindedir. Hassan MM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ağır alkol tüketiminin (≥ 60 ml etanol/gün) önemli oranda pankreas kanserini riskini arttırdığı bulunmuştur (117). Bizim hasta grubumuzda alkol kullanım oranının düşük olması (%13) ve miktarında 30 ml'den az olması nedeniyle risk faktörü olarak anlamlı ilişki göstermemesini açıklayabilir.

İlaç kullanım öyküsü ve pankreas kanseri ilişkisinin değerlendirilmesinde, hasta grubunda 2(%6,2) hastanın ACE-ARB kullanımı, 3(%9, 3) hastanın oral antidiyabetik kullanımı, 2(%6,2) hastanın beta bloker kullanımı ve 4(%12,5) hastanın ASA kullanımı vardı. Kontrol grubunda 4(%12,1) hastanın ACE-ARB kullanımı, 1 (%3,3) hastanın oral antidiyabetik kullanımı, 2(%6, 6) hastanın beta bloker kullanımı ve 5(%15,1) hastanın ASA kullanımı vardı. Vaka sayıları pankreas adenokarsinomu ile ilaçlar arasındaki ilişkisinin değerlendirilmesi için yeterli değildir. Prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki olgular eşlik eden sistemik hastalıklar açısından incelendiğinde; hasta grubunda 4 (%12,5) HT, 2 (%6, 2) nefrolitiazis, eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda 5 (%15, 1) hastada HT, 2 (%6, 6) hastada nefrolitiazis,

eşlik etmekteydi. Bununla birlikte nodüler guatr, katarakt, BPH vb. eşlik eden diğer hastalıklardı.

Pankreas kanseri multifaktöryel bir hastalıktır. Sigara, çevresel karsinojenler ve genetik faktörler kişide başka malignitelerin gelişimine yol açabilir. Çalışmamızdaki olguların eşlik eden diğer maligniteler açısından yapılan değerlendirilmesinde, toplam 2 (%6, 2) olguda ek malignite saptandı. Bir olguda mesane kanseri ve bir olguda da Renal Cell Ca görüldü. Bazı olgularda pankreas kanserine başka malignitelerinde eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır.

Ailede malignite öyküsü açısından yapılan değerlendirmede 1 hastada(%3, 8) pankreas kanseri öyküsü görüldü. Yapılan istatistiksel analizde risk artışı saptanmadı. Mide Ca, Kolon Ca ve Meme Ca ailede birer kişide görüldü. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, pankreatik kanser hastalarında, otozomal dominant kalıtım kalıbına uyumlu kalıtsal bir riskin varlığından (%10) söz edilmektedir. Pankreatik kanser tanısı alan bireylerin birinci dereceden akrabalarında pankreatik kanser riski artmaktadır. Aynı aile içerisinde iki pankreatik kanserli hasta varlığında birinci dereceden akrabalarda pankreatik kanser riski 18 kat, eğer 3 birey varsa 57 kat arttığı tanımlanmaktadır (17).

Allerji öyküleri açısından yapılan değerlendirmede hastalardaki allerji öyküsü oranı 2(%6,2) iken kontrol grubunda bu oran 7(%21,2) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulunmadı. Kanada’da yapılan bir çalışmada allerjilerin pankreas kanserinin oluşma riskini önemli oranda azalttığı tespit edilmiştir (40). Bizim hastalarımızda kanser riskinde anlamlı azalma saptanmadı ($p>0.05$).

Pankreas kanseri ile DM arasındaki ilişki karışıktır. Pankreatik kanserle ilgili gözlemsel çalışmalar, yüksek insülin konsantrasyonları, glikoz intoleransı ve insülin direncinin karsinogenezisin oluşmasında rol oynadığını desteklemektedir (64). MayoKlinik’te yapılan bir çalışmada tümörün neden olduğu diyabetin tanısından 24 ay önce plazmada glukoz artışı görülmüştür. Aynı zamanda bu, erken teşhisin bir belirtisi de olabilir (20). Epidemiyolojik bir araştırma olan ‘PURE’ çalışmasının sonuçlarına göre Türkiye’de 35-70 yaş arası bireylerin %14,7’sinde DM tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki olgular DM açısından ele alındığında hasta grubunda 4

(%12, 5) kontrol grubunda ise 1 (%3, 3) olguda Tip 2 DM saptandı. Yapılan istatistiksel analizde risk artışı saptanmadı ($p>0.05$). İleri yaşta ve yeni DM tanısı almış hastalarda altta yatan pankreas adenokarsinomu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Haftalık fiziksel aktivite (düzenli yürüyüş) açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $2,2\pm 0,6$ saat, kontrol grubunda ise $2,5\pm 0,7$ saat olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı risk azalması saptanmamıştır ($p>0.05$). Literatürdeki sonuçlar, fiziksel aktivite ve pankreas kanseri oluşma riski arasındaki bağlantının değişken olduğunu göstermektedir (74,71). Hollanda'da yapılan bir çalışmada fiziksel aktivitenin pankreas kanseri oluşma riskini azalttığı bulunmuştur (75). Ancak, başka bazı çalışmalarda, fiziksel aktivite ve pankreas kanseri arasında ilişki bulunmamıştır (72,73). Bu yapılan çalışma bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Haftalık kahve içme (fincan/hafta) açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda ortalama haftalık tüketim $1,6 \pm 1,8$ iken kontrol grubunda $1,9 \pm 2,1$ tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde kahveye bağlı risk artışı saptanmadı ($p>0.05$). Kahvenin pankreas kanserine yol açan faktörlerden birisi olduğu konusu tartışmalıdır. Kafein içeren içeceklerin tüketimi, pankreas kanseri oluşma riskini artırdığı bulunmuştur. Bunlar arasında da günde ≥ 3 kafeinli içecek tüketenler diğerlerine göre 2 kat daha fazla riske sahiptirler (49). Buna karşın Michaud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kahvenin pankreatik kansere yol açtığı tam olarak desteklenememiştir (118). Bizim çalışmamızda kahve ile pankreas kanseri arasında anlamlı risk artışı saptanmadı ($p>0.05$).

Pankreas kanserinde suçlanan diğer bir faktör et tüketimidir. Haftalık kırmızı et tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $1,6\pm 1,3$ kontrol grubunda ise $1,1\pm 1$ olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde pankreas kanseri riskinde anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$). Birçok araştırmada kırmızı et tüketimi ve pankreas kanseri oluşma riski arasında artan bir risk görülmekle beraber bazı çalışmalar bunu desteklememektedir. Prospektif çalışmaların meta analizinden elde edilen sonuçlara göre kırmızı et tüketimi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda pankreas kanseri riskine neden olduğu rapor edilmiştir (43). Diğer taraftan diğer meta analizlerin sonuçlarına göre kırmızı et tüketimi vaka kontrollü

çalışmalarda yüksek pankreas kanseri riski ile bağlantılı görüldüğü halde toplum çalışmalarında görülmemiştir (119).

Özellikle akdeniz kuşağında, zeytinyağlı beslenme alışkanlıklarının koroner kalp hastalığı ve kanser türlerinin daha az görülmelerini sağladığı bilinmektedir. Çalışmamızda, yemeklerde kullanılan yağın çeşidi ile yapılan değerlendirmede hasta grubunda zeytinyağı kullanma oranı 5 (%15, 6) iken kontrol grubunda bu oran 20 (%60,6) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Zeytinyağlı yiyeceklerin antioksidan özelliği vardır. Ayrıca serbest oksijen radikallerini azaltmaktadır (120). Kalapothaki V. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, zeytinyağı kullanımını ile pankreas kanseri oluşumu arasında ters orantı bulunduğu rapor edilmiştir (121). İtalya'da, 1983-1992 yılları arasında yapılan vaka kotrollü bir çalışmada, pankreas kanseri oluşum riski ve zeytinyağı tüketimi arasında önemli oranda ters bir orantı olduğu bulunmuştur(122, 123).

Pankreas kanserinde suçlanan faktörlerden birisi de kızartılmış yiyeceklerdir. Kızartma tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun haftalık öğün olarak $1,3 \pm 0,8$ kontrol grubunun ise $1 \pm 0,2$ tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Izgarada pişirilen et ürünleri olası pankreas risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Yıllık mangal yapma sayısı açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $11,8 \pm 4,8$ kontrol grubunda ise $8,6 \pm 2,1$ olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edildi ($p < 0,05$). Yüksek sıcaklıkta yapılan yemekler (Izgaralar) heterosiklik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonların oluşmasına neden olurlar ve bunlarda kanser oluşturma potansiyeline sahiptirler (124). Yapılan vaka kontrol çalışmasında kırmızı et ızgarada yapıldığında pankreas kanseri riskinde artma tespit edilmiş bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Kızartılmış et yenmesiyle pankreas kanseri riskinde artma tespit edilmiş ama bu istatistiksel anlamlı bulunmamış (44, 45).

Haftalık sebze tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $2,7 \pm 1,1$ kontrol grubunda ise $3,9 \pm 1,6$ olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Haftalık meyva tüketimi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunda $7,6 \pm 3,5$, kontrol grubunda ise $11,7 \pm 5$ olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Meyve ve sebzeler kanserden koruyucu içerikleri zengin olduğu için bunların tüketimleri pankreas kanserinden korunmada önemli olabilir (46). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda, pankreas kanseri oluşma riski ile meyve-sebze tüketimi arasında çoğunda ters bağlantı bulunmuştur (47, 48). Haftada 14 öğünden fazla meyve tüketiminin pankreas kanseri riskini %50 azalttığı bulunmuştur (49).

Yoğurdun; barsak florasın olumlu yönde güçlendirerek birçok kanserden koruyucu bir yiyecek olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda, haftalık yoğurt tüketimi açısından yapılan değerlendirmede, hasta grubunda 3 ± 2 kontrol grubunda ise $4,5 \pm 1,7$ olarak tespit edildi. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Bakalinsky AT ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yoğurdun antitümör etkisi gösterdiği tespit edilmiş (56). Yoğurt ayrıca immun sistemi aktive ederek antitümör etki göstermektedir (58). Yoğurt bakterilerinin nitrat reduktaz aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (57). Yoğurt bakterileri, nitrit konsantrasyonlarını azaltabilir ve bu yolla karsinogenik bileşiklerin ve nitrozaminlerin oluşumunu engelleyebilirler (125, 126).

Hastaların tümör markerlarından CA19-9 incelendiğinde; ortalama 795 IU/ml'di, hastaların %78'inde normalden yüksek tespit edildi. CEA düzeyleri, ortalama 19 IU/ml'di, ve hastaların %51'inde normalden yüksek tespit edildi.

Bu güne kadar çok çeşitli tümör markerleri önerilmiştir ancak bunlar arasında klinik pratikte en çok kullanılanı Ca 19-9'dur. Serum Ca 19-9 genel olarak pankreas kanserli hastaların tedaviye verdiği yanıtı takipte kullanılan bir göstergedir. Prognostik faktörler tedaviye verilecek cevabı öngörebilir ve böylece hastalığın seyrinde riski değerlendirebilir. Gelecekte, bu markerlar kişisel tedaviye rehberlik edebilir. Lewis kan grubu fenotipine sahip olan hastalarda (-a, -b) Ca 19-9 sekrete edilemez. Bu nedenle yaklaşık %10- 15 pankreas kanserli hastada Ca 19-9 tespit edilememektedir. Bunun için de Ca 19-9'un tarama markeri olarak kullanılması sınırlıdır. Ayrıca Ca 19-9, pankreas kanseri henüz küçük veya asemptomatik iken normal sınırlarda olabildiği gibi benign biliyer hastalıklar, kolestatik hastalıklar, akut veya kronik pankreatit, safra taşları gibi hastalıklarda yükselebilmektedir. Benzer

problemler diğer markerlerde da olduğundan Ca 19-9 ile diğer markerlerin bir arada bakılarak değerlendirilmesi tanındaki doğruluğu arttırır (80, 127). CA 19-9 sensitivitesi %80 ve spesifitesi %90 olan bir testtir (81). Yapılan çalışmalarda pankreas kanserinde CA19-9'un kandaki seviyesinin normalden yüksek görülme oranı %68 ile %92 arasında değişmektedir(128-132).

Carcinoembryonicantigen (CEA), genellikle gastrointestinal maligniteler için kullanılan bir tümör markerıdır. Bu marker, CA 19-9 bulunmasından önce 1970-1980 yıllarında pankreas kanseri tanısında kullanılıyordu. Halen daha, CEA kolorektal kanserin prognozunun tahmin edilmesinde ve nüks belirlenmesinde standart bir tümör markerı olarak kullanılmaktadır ayrıca GİS kanserlerinde de yükselmektedir (133). Trikudanathan G ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pankreas adenokarsinomunda CEA ve CA 19-9 ykseklıği %70 oranında tespit edilmiş (134). Bizim alışmamızdaki tümör markerı oranları literatürle uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak pankreas kanseri, insidansı giderek artan, etyolojisi net olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Yeni tedavi seçenekleri çıkmasına rağmen prognozunun kötü gidişi halen devam etmektedir. Çalışmamızdaki olguların sonuçları genel olarak literatür verileriyle uyumlu olarak bulunmuştur. Toplumda yemek ve yaşam tarzı alışkanlıklarında olumlu düzenlemeler yapılması ve bilinçlendirme çalışmaları pankreas karsinomu gibi mortalitesi yüksek hastalıkların daha az görülmesine katkı yapabilir. Daha net mesajlar verilmesi için vaka sayılarının yüksek olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

2013 Yılında Kliniğimizde Pankreas Kanseri Tanısı Konulan Hastaların Demografik Özellikleri ile Kanser Gelişimi Üzerine Etkili Olabilecek Risk Faktörlerinin Analizi

2013 yılında kliniğimizde pankreas kanseri tanısı konulan hastaların demografik özellikleri ile kanser gelişimi üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin analizi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Uzmanlık Tezi, Isparta, 2014.

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada 2013 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde pankreas kanseri tanısı konan olguların demografik özellikleri ile kanser gelişimi üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin analizi retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Kliniğinde 2013 yılında pankreas kanseri tanısı ile tetkik edilen toplam 32 hastanın dosyası incelendi. Histopatolojik olarak ve/veya en az bir görüntüleme yöntemi tetkiki ile pankreas kanseri tanısı konan 32 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek bilgileri kaydedildi. Kontrol grubu olarak pankreas ve kolon malignitesi olmayan yaş grubu olarak hasta grubuna benzer 33 kişi çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 32 pankreas karsinomu, 33 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu alındı. Hastaların 15'i (%46, 9) erkek, 17'si (%53, 1) kadındı. Hasta grubunda yaş ortalaması; $65,4 \pm 10,6$, kontrol grubunun $65,6 \pm 10,4$ 'ü ($p > 0,05$). Hasta kadınların yaş ortalaması $69,4 \pm 11,1$, erkeklerin yaş ortalaması ise $60,7 \pm 7,9$ 'ü ($p < 0,05$).

A kan grubunda pankreas kanseri daha fazla görüldü, fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Pankreas kanserli hasta grubunda erkeklerde sigara içme oranı %86,7, kontrol grubunda ise %43'dü, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Yeme alışkanlıklarından, kırmızı et tüketimi ve mangal yapma sayısı pankreas kanserli olgularda daha fazla görüldü ($p < 0,05$). Zeytinyağı kullanımı, sebze ve meyva yeme, yoğurt tüketiminin pankreas kansinomalı hastalarda anlamlı olarak daha az olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).

Isparta ilinde yaşamak ve eğitim durumunun yine pankreas kanseri riski açısından anlamlı fark oluşturmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Çalışmamızda, BMI, alkol tüketimi, fiziksel aktivite sayısı, su tüketimi, kahve içme sayısı açısından istatistiksel anlamda fark görülmedi ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda pankreas kanseri olgularında yaş dağılımı dünyadaki verilerle benzer bulunmuştur. Kadınlar erkeklerden ortalama 9 yıl daha geç pankreas kanserine yakalanmaktadır. Çalışmamıza göre, A kan grubundan olmak, sigara içmek, fazla kırmızı et tüketmek ve mangalda pişmiş gıdaları yemek pankreas kanseri riskini artırmaktadır. Yağ kullanımı tercihinde zeytinyağını tercih etmek, sebze ve meyva ağırlıklı beslenmek, yoğurt tüketimini artırmanın pankreas kanserinden koruduğu gösterilmiştir. Hasta sayısının artırılması ile daha net mesajlar verilebilecektir.

Anahtar kelimeler: Pankreas kanseri, risk faktörleri, diyet

SUMMARY

Analyzing of the Risk Factors and the Demographic Characteristics of Patients, who Received Prediagnosis of Pancreatic Cancer in Our Clinic in 2013.

Introduction and Aim: In this study it was aimed to evaluate retrospectively the relationship between the demographic characteristics and the risk factors in subjects diagnosed as pancreatic cancer in Gastroenterology clinic of Süleyman Demirel University Medical Faculty in 2013.

Materials and Methods: In this study the records of a total of 32 patients who have received prediagnosis of pancreatic cancer were examined in Gastroenterology Clinic of Internal Medicine Department, Süleyman Demirel University Medical Faculty in 2013. A total of 32 subjects who diagnosed with pancreatic cancer through histopathologically and/or at least one visualization method were enrolled. The records of these patients were examined retrospectively and their data were recorded. 33 cases for control group were had no malignite and pancreatic cancer diagnosis and also compatible with study group for their age, received in our study.

Results: In our study, consisting of 32 pancreatic cancer and 33 healthy control subjects. 15 patients (%46, 9) were males, and 17 (%53, 1) were female. Patients of study group mean age was 65, 4±10, 6 years, patients of the control group mean age was 65, 6 ±10,4 years($p>0,05$). The mean age in female was 69, 4 ±11, 1 and male's was 60, 7 ± 7, 9 years in study group($p<0,05$).

A blood group was the most ones reported in this study and the difference was significant ($p <0.05$). Patients related to study group smoking rate was %86.7 for males, but for control group the rate was %43 determined and the difference was significant ($p <0.05$).

Eating habits, the number of red meat consumption and making barbecues were more common in patients who have pancreatic cancer ($p <0.05$). Use of olive oil, vegetable and fruit food, yogurt consumption significantly lower in patients with pancreatic cancer been found ($p <0.05$).

Living in Isparta and level of education create no significant difference in terms of risk of pancreatic cancer was detected ($p > 0.05$).

In our study, BMI, alcohol consumption, number of physical activity and water consumption and in terms of numbers drinking coffee no significant difference was observed ($p <0.05$).

Conclusion: In our study, the age distribution in cases with pancreatic cancer has been found consistent with worldwide data. According to data, females had pancreatic cancer average of 9 years later than males. According to our study, blood group, smoking, consume more red meat and barbecued dishes cooked food increases the risk of pancreatic cancer. Prefer to option for the use of oil in the olive oil, vegetables and fruit to be fed mainly, to increase yogurt consumption was shown to protect from pancreatic cancer. By increasing the number of patients can be given more clearly messages.

Keywords: Pancreatic cancer, risk factors, diet

KAYNAKLAR

1. Murat Tuncer ve Arkadaşları. Türkiye’de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı, 2009s: 35
2. Mills SE. Sternberg's Diagnostic surgical pathology. Lippincott Williams & Wilkins, Cilt 2, Philadelphia 2010 p: 1442-1443
3. AbeloffMD, Armitage JO, Niederhuber JE, Carcinoma of the Pancreas. Clinical Oncology. 4 thed. Philadelphia 2008.p. 1596
4. Eser S Y.Türkiye’de kanser insidansı, Tuncer A M ed. Türkiye’de kanser kontrolü, Koza Matbaacılık, Ankara, 2009; 45-50
5. Çiriş İ, Bozkurt K, Aydoğan B, et al. Cancer incidence in the city of Isparta. 17. ulusal patoloji kongresi özet kitabı, İstanbul, 2007;27
6. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC, USA:WCRF/AICR;2007
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. Digestive Diseases. 2010;28(4-5):645-56
8. Capellani A, Cavallaro A, Di Vita M, et al. Diet and pancreatic cancer: many questions with few certainties. European Review For Medical and Pharmacological Sciences. 2012;16(2):192-206
9. Hart AR. Pancreatic cancer: any prospects for prevention? Postgraduate Medical Journal. 1999;75(887):521-26)
10. Kayalı H.,İnsan Embriyolojisi 3. Baskı, s.205-207
11. Sandra L.Hagen-Ansert, Tanısal Ultrasonografi, 5. Baskı, s.195-201
12. Sevinç MM, Akut pankreatit tanısında üriner tripsinojen-2 kalitatif ölçümünün değeri, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi, 2006
13. Karaöz E. Özel Histoloji, SDÜ Yayın No:29, 2002, s.117-122
14. Rosai J Pancreas and ampullar region. Rosai and Ackerman’s surgical pathology. China, Elsevier, 2004;1061-1073
15. Lin Y, Yagy K, Egawa N, et al. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies, J Epidemiol. 2011; 21(1):2-12
16. Dobrila-Dintinjana R, Vanis N, et al. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma, Coll Antropol. 2012 Sep;36(3):1063-7
17. Şahin F, Taşpınar M, Sunguroğlu A, Pankreatik kanserin moleküler patogenezi, Türkiye Klinikleri, 2007;27(4):561
18. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diyabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer2011;47:1928-1937
19. Li D, Tang H, Hassan MM, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control 2011;22:189-197
20. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, et al. Type 2 siabetes increase and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese. BMC Cancer 2011 ;11:20

21. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: A review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2008;393:535-545
22. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: A pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol* 2009;170:403-413
23. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc 4). *Ann Oncol* 2011
24. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Molecular Carcinogenesis*. 2012;51(1):40-52
25. Malats N, Porta M, et al. Ki -ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*. 1997;70(6):661-667
26. Tranah GJ, Holly EA, Wang F, et al. Cigarette, cigar and pipe smoking, passive smoke exposure, and risk of pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2011;11:138
27. Papanikolaou IS, Karatzas PS, Triantafyllou K, et al. Role of pancreatic endoscopic ultrasonography in, *World J Gastrointest Endosc.*; 2010; 2(10): 335-43
28. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al, Anthropometric Measures, Body Mass Index and Pancreatic Cancer: a Pooled Analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan), *Arch Intern Med.*; 2010; 170(9): 791-802
29. Calle EE, Rodriguez C, Walker- Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638
30. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009; 301:2553-2562
31. Jiao L, Berrington De Gonzalez A, Hartge P, et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: A pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes Control* 2010;21:1305-1314
32. Gupta S, Wang F, Elizabeth A. Holly, Paige M. Bracci, Risk of pancreatic cancer by alcohol dose, duration, and pattern of consumption, including binge drinking a population-based study, *Cancer Causes Control*. 2010; 21(7): 1047-1059
33. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, et al. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology*, 1995; 6(5): 498-502
34. Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*1999;94:1253-1260
35. Karlson BM, Ekblom A, Josefsson S et al. The risk of pancreatic cancer following pancreatitis. *Gastroenterology*1997;113:587-592
36. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Di Magno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 1997; 89(6): 442-46
37. Wang H, Diepgen TL: Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy* 2005;60: 1098-1111
38. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. An overview of the association between allergy and cancer. *Int J Cancer* 2006;118:3124-3132

39. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee Em, et al. Allergies and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1908-1916
40. Eppel A, Cotterchio M, Gallinger S. Allergies are associated with reduced pancreas cancer risk. *Int J Cancer*121:2241-45
41. Selenskas S, Teta MJ, Vitale JN. Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins. *Am J Int Med* 1995; 28 (3): 385-398
42. Tözün N.,Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A, Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Pankreas Neoplazmaları2007, s.204
43. Larsson SC, Wolk A, Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies, *Br J Cancer*. 2012 January 31;106(3):603-607)
44. Ji BT, Chow WH, Gridley G, et al. Dietary factors and the risk of pancreatic cancer: a case-control study, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*,4(1995), 88 5-93
45. Ghadirian P, Baillargeon J, Simard A, et al. Food habits and pancreatic cancer: a case control study, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*,4 (1995), 895-99
46. Lampe JW. Health effects of vegetables and fruit. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 suppl):475-90
47. International Agency for Research on Cancer. Vol 8. Fruit and Vegetables. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2003. IARC Handbooks of Cancer Prevention
48. Inoue-Choi M, Flood A, Robien K, et al. Nutrients, food groups, dietary patterns, and risk of pancreatic cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(4):711-714
49. Laura NA, Cotterchio M, Gallinger S, Lifestyle idietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* (2009) 20:825-834
50. Nöthlings U, Murphy SP, Wilkens LR, et al. Dietary glycemic load, added sugars, and carbohydrates as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Clinical Nutrition.*2007;86(5):1495-1501
51. Andreotti G, Freeman LE, Hou L, et al. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2495–2500
52. Sluijs I, van der Schouw YT, van der ADL, et al. 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.* 2010;92(4):905–911
53. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, et al. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):348–356
54. Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, et al. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil, *Curr Pharm Des.* 2001 Jul;7(10):933-50
55. Raymond L, Infante F, Tuyns AJ, et al. Diet and cancer of pancreas, *Gastroenterol Clin Biol.* 1987 Jun-Jul;11(6-7):488-92
56. Bakalinsky AT, Nadathur SR, Carney JR, et al. Antimutagenicity of yogurt, *Mutat Res.*1996 Feb 19;350(1):199-200

57. Dodds KL, Collins-Thompson DL. Nitrite tolerance and nitrite reduction in lactic acid bacteria associated with cured meat products. *Int J Food Microbiol* 1984;1:197–204
58. Meydani SD, Ha WK, Immunologic effects of yogurt. *Am J Clin Nutr.* 2000 Apr;71(4): 861-72
59. Jansen JR, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. *Cancer Causes and Control.* 2011;22(12):1613-25
60. Chan JM, Wang F, Holly EA, et al. Whole grains and risk of pancreatic cancer in a large population-based case control study in the San Francisco. *American Journal of Epidemiology.*2007;166(10):1174-1185)
61. Wolphin BM, Chan AT, Hartge P, et al. ABO blood group and risk of pancreatic cancer. *JNatl Cancer Inst.* 2009 Mar 18;101(6):424-31
62. Greer JB, Yazer MH, Raval JS, et. al. Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer, *World J Gastroenterol.* 2010 Nov 28;16(44):5588-91
63. Engin H, Bilir C, Üstün H, et al. ABO blood group and risk of pancreatic cancer in a Turkish population in Westen Blacksea region, *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(1):131-3
64. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer. *Proc Nutr Soc*2001;60:91-106
65. Fisher WE, Boros LG, Schirmer Wj, et al. Insülin promotes pancreatic cancer. *J Surg Res*1996;63:310-3
66. Bergmann U, Funatomi H, Yokoyama M, et al. Insülin-like growth factor 1 overexpression in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1995;55:2007-11
67. Dossus L, Kaaks R. Nutrition, metabolic factors and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:551-71
68. Roebuck BD, Baumgartner KJ, et al. Caloric restriction and intervention in pancreatic carcinogenesis in the rat. *Cancer Res* 1993;53:46-52
69. Roebuck BD, Yager JD, Longnecker DS. Dietary modulation of azaserine induced pancreatic carcinogenesis in rat. *Cancer Res*1981;41:888-93
70. Hanley AJ, Jonson KC, Villeneuve PJ, et al. Physical activity, antropometric factors and risk of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2001;94:140-147
71. Zhang J, Dhakal IB, Gross MD, et al. Physical activity, diet and pancreatic cancer:a population –based, case-control study in Minnesota. *Nutr Cancer* 2009;61:457-65
72. Berrington de Gonzalez A, Spencer EA, et al. Antropometry, physical activity and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:879-85
73. Stolzenberg-Solomon RZ, Adams K, FolsomAR, et al. Adiposity, physical activity and pancreatic cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Cohort: *Am J Epidemiol* 2008;167:586-97
74. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen, Taylor PR, et al. A prospective study of medical conditions, antropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Causes Control* 2002;13:417-26
75. Mirjam MH, Bas AJV, Goldbohm RA, et al. Physical activity, energy restriction and the risk of pancreatic cancer. *Am J Clin Nutr* 2011 November vol. 94 no. 5:1314-23

76. Kumar V., Abbas A.K, Fausto N., Mitchell R.N, Çevikbaş U, Pankreas, Robbins Temel Payoloji, 8.basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2008, s.682-685
77. Şahin F, Taşpınar M, Sunguroğlu A, Pankreatik kanserin moleküler patogenezi, Türkiye Klinikleri, 2007;27(4):560-6
78. Demirci F, Gülşen MT, Pankreas Adenokanserinde Klinik ve Tanı Yöntemleri, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji2006, 2(34): 13-14
79. Demirci F, Gülşen MT, Pankreas Adenokanserinde Klinik ve Tanı Yöntemleri, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji2006, 2(34): 14
80. Demirci F, Gülşen MT, Pankreas Adenokanserinde Klinik ve Tanı Yöntemleri, Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji2006, 2(34): 18
81. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. J Clin Oncol 2005;23: 4524). CEA, CA-125, ribonükleaz, elastaz gubitümör belirleyicilerinin şu ana kadaryararı gösterilememiştir
82. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, et al. Temel İç Hastalıkları, Pankreas Kanseri, 2008; s.1996)
83. Dewitt J, Devereaux BM, Lehman GA, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography for the preoperative evaluation of pancreatic cancer: a systematic review. Clin Gastroenterology and Hepatology, 2006; 4: 717-25
84. Sandra L.Hagen-Ansert, Akhan. O, Tanısal Ultrasonografî, 5. Baskı, s.219
85. Perek S, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Pankreas kanseri, Ocak 2002; s. 217-218
86. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, Weinreb JC, Aisen A, Kuhlman J, Heiken JP: Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability- report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology 195: 327-332, 1995
87. Hochwald SN, Rofsky NM, Dobryansky M, Shamamian P, Marcus SG: Magnetic resonance imaging whit magnetic resonance cholangio pancreatography accurately predicts resectability of pancreatic carcinoma. J Gastrointest Surg 3: 506-511, 1999
88. Semelka RC, Kelekis NL, Molina PL, Sharp TJ, Calvo B: Pancreatic masses whit inconclusive findings on spiral CT: is there a role for MRI? J Magn Reson İmaging 6: 585-588, 1996
89. Adamek HE, Albert J, Breer H, Weitz M, Schilling D, Riemann JF: Pancreatic cancer detection whit magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. Lancet 356: 190-193, 2000
90. Perek S, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Pankreas kanseri, Ocak 2002; s.218
91. Delbeke D, Martin WH: Positron emission tomography imaging in oncology. Rad Clin N Am 39: 883-917, 2001
92. Rose DM, Delbeke D, Beauchamp D, Chapman WC, Sandler MP, Sharp KW, et al.: 18-Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography in the management of patients with suspected pancreatic cancer. Ann Surg 229: 726-738, 1998

93. Berberat P, Friess H, Kashiwaggi M, Berger H, Buchler MW: Diagnosis and staging of pancreatic cancer by positron emission tomography. *World J Surg* 23: 8822-8887, 1999
94. Mertz H, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD: EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 52: 367-371, 2000
95. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudouin CJ, Charnley RM: Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 86: 189-193, 1999
96. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, Elta G, Nostrant TT, Scheiman JM: The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignant. *Gastrointest Endosc* 53: 182-188, 2001
97. Howard TJ, Anthony CC, Streib MD, Kopecky KK, Wiebke EA: Value of helical computer tomography, angiography and endoscopic ultrasound in determining resectability of periampullary carcinoma. *Am J Surg* 174: 237-241, 1997
98. Legman P, Vignaus O, Dousser B, Baraza A, Palazzo L, Dumontier I, Coste J, Louvel A, Rousseau G, Couturier D, Bonnin A: Pancreatic tumors: comparisons of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Radiol* 170: 1315-1322, 1998
99. Tomazic A: Preoperative staging of periampullary with US, CT, EUS and CA 19-9. *Hepato-Gastroenterology* 47: 1135-1137, 2000
100. Demirci F, Gülşen MT, Pankreas Adenokanserinde Klinik ve Tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji* 2006, 2(34): 17
101. World Health Organization Classification of Tumours the Digestive system. 4th Edition Ed: T. Bosman, F. Carneiro, RH Hruban, ND Theise IARC Press Lyon, 2010
102. Perek S, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28, Pankreas kanseri, Ocak 2002; s.220-226
103. Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *Pancreas* 1995; 11(2): 185-189
104. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903
105. Klinkenbijnl JH, Jeekel J, Sahnoud T, vanPel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and peri ampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776-82
106. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemo radiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350(12):1200-10
107. Özkan H. Pankreas kanserinde son görüşler. *MN Klinik Bilimler & Doktor* 1999; 5(5):598-606
108. Regine WF, Winter KW, Abrams R, Safran H, Hoffman JP, Konski A, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5FU vs Gemcitabine for resected pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin* 2006:24 Abstract 4007

109. Zuckerman DS, Ryan DP. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer* 2008;112:243-9
110. Sierzega M, Popiela T, Kulig J, et al. The ratio of metastatic/resected lymph nodes is an independent prognostic factor in patients with nodepositive pancreatic head cancer. *Pancreas*. 2006; 33(3):240-245
111. Washington K, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Exocrine Pancreas. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. 2009
112. Rayn DP. Chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma www.up to date.com
113. Kuzmickiene I, Everatt R, Virviciute D, et al. Smoking and other risk factors for pancreatic cancer: A cohort study in men in Lithuania, 2012, P. 1-7
114. Mulder I, Hoogenveen RT, et al. Smoking cessation would substantially reduce the future incidence of pancreatic cancer in the European Union. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*.2002;14(12):1343-53
115. Welsch T, Kleff J, Seitz HK, et al. Update on pancreatic cancer and alcohol associated risk. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(suplement 3): 69-75
116. Go VLW, Gukovskaya A, Pandol SJ, Alcohol and pancreatic cancer *Alcohol*. 2005;35(3):205-211
117. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. Risk factors for pancreatic cancer. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(12):2696-2707
118. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 May. 10(5):429-37.
119. Paluskiewicz P, Smolinska K, Debinska I, et al. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. *Cancer Epidemiology*. 2012;36(1):60-67).
120. Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, et al. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil, *Curr Pharm Des*. 2001 Jul;7(10):933-50
121. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, 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*. 1993;4:383-389
122. Soler M, Chatenoud L, La Vecchia C, Francheschi S, Negri E. Diet, alcohol, coffee and pancreatic cancer: final results from an Italian study. *Eur J Cancer Prev*. 1998;7:455-460
123. La Vecchia C, Negri. Fats in seasoning and the relationship to pancreatic cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1997;6:370-373
124. Larsson SC, Hakanson N, Permert J, et al. Meat, fish, poultry and egg consumption in relation to risk of pancreatic cancer: a prospective study. *International Journal of Cancer*. 2006;118(11):2866-70
125. Goldin BR, Gorbach SL. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr* 1984;39:756-61
126. Goldin BR, Gorbach SL, Alternations in fecal Microflora enzymes related to diet, age, Lacyobacillus supplements and dimethylhydrazine, *Cancer* 1977;40:2421-6

127. Bünger S, Laubert T, Roblick UJ, et al. Serum biomarkers for improved diagnostic of pancreatic cancer: a current overview. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137:375-89
128. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, et al. Evaluation of a serologic marker, CA19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1989;110:704
129. Cwik G, Wallner G, Skoczylas T, et al. Cancer antigens 19-9 and 125 in the differential diagnosis of pancreatic mass lesions. *Arch Surg* 2006;141:968
130. Van den Bosch RP, Van Eijck CH, Mulder PG, Jeekel J. Serum CA19-9 determination in the management of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1996;43:710
131. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988;61: 2100
132. Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, et al. Determination of CA19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1987;92:60
133. Carriquiry LA, Pineyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 1999;42:921-29
134. Trikudanathan G, Dasanu CA, Adenosquamos carcinoma of the pancreas: a distincy clinicopathologic antity. *South Med J* 2010; 103:903-908