

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**MİDE VE KOLON MALİGNİTESİ HASTALARINDA
İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ÇELİK

İSTANBUL-2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**MİDE VE KOLON MALİGNİTESİ HASTALARINDA
İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ÇELİK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. HİLMİ ÇİFTÇİ

İSTANBUL-2012

TEŞEKKÜR

Hastane başhekimimiz Sn. Prof. Dr. Ali Rıza ODABAŞI'na,

Eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkılarından dolayı değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ' ye , Sn. Dr. Nail BAMBUL'a, Sn. Dr. Zeynep ENGİN SAÇAR'a,

Bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a, Sn. Dr. Yavuz ERYILMAZ'a , Sn. Doç.Dr.Mehmet UZUNLULU'ya

Eğitimim süresince dostluk ve birikimlerini bizimle paylaşan Sn. Dr. Emin CENGİZHAN' a, Sn. Dr. Can Murat AKINCI' ya, Sn. Dr. Recep DEMİRCİ' ye, Sn. Dr. Figen EKENEL'e, Sn. Dr. A.Bülent ERALP'e, Sn. Dr. M.Serkan ÇINAR'a,

Bilgi, tecrübeleriyle, azim ve çalışkanlıklarıyla örnek aldığım, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli uzmanlarım Sn. Dr. Elif YORULMAZ ' a, ve Sn.Dr. Erdal AKYER'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ'e, Sn. Doç. Dr. Dursun Alper Hayırlıoğlu'ya, Sn. Doç. Dr. Adnan YILMAZ'a, Sn. Doç.Dr. Mehmet ÖZKAN'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve personellerimize,

Zorlu ve yorucu asistanlık döneminde her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Ece 'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ÇELİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MİDE KANSERİ	4
2.2. KOLON KANSERİ	9
2.3. İNSÜLİN VE İNSÜLİN DİRENCİ	17
2.4. METABOLİK SENDROM	25
GEREÇ VE YÖNTEM	38
BULGULAR	40
TARTIŞMA	54
SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CA 19.9	Karbonhidrat antijen 19.9
CEA	Karsinoembriyonik antijen
DCC	Deleted in Colorectal Cancer
GİS	Gastrointestinal sistem
HSK	Hepatoselüler kanser
H.Pylori	Helikobakter pylori
KML	Kronik myeloid lösemi
KRK	Kolorektal kanser
KT	Kemoterapi
PABA	P-amino benzoik asit
RT	Radyoterapi
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADA	Amerika Diyabet Cemiyeti
ALT	Alanin Aminotransferaz
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ApoA	Apolipoprotein A
ApoB	Apolipoprotein B
ARB	Anjiotensin reseptör blokleri
ASKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
AST	Aspartat Aminotransferaz
BAG	Bozulmuş Açlık Glisemisi
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
B/K	Bel/kaçça oranı
BKI	Beden-Kitle İndeksi
CIGMA	Glikozun Sürekli İnfüzyon Modeli
COX-2	Sikloksijenaz-2
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
EGIR	İnsülin Direnci Çalışma Grubu

ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FSIVGTT	Sık örnekli intravenöz glikoz tolerans testi
Gab-1	Büyüme faktör reseptör 2 ilişkili bağlayıcı protein-1
GGT	Gamaglutamil transpeptidaz
GKH	Glukoz kullanım hızı
GLUT	Glikoz transporter
HbA1C	Hemoglobin A1C
HDL	Yüksek Dansiteli (High Density) Lipoprotein.
HEC	Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance
IDF	Uluslararası Diyabet Cemiyeti
IL	İnterlökin
IRS	İnsülin reseptör substratı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NAYKH	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NCEP-ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NO	Nitrik oksit
non-HDL-C	HDL dışı kolesterol
OGGT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PAI-1	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PI3K	Fosfatidilinositol 3 kinaz
PIP3	Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat
PKB	Protein kinaz B
PKC	Protein kinaz C
PCOS	Polikistik over sendromu
PPAR-gama	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma
PTPaz	Fosfotirozin fosfataz
RIA	Radioimmunoassay
Shc	Src homoloji ve kollajen
TGF –beta	Transforme edici büyüme faktör beta
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktör-alfa

t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
u-PA	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
USG	Ultrasonografi
VLDL	Çok düşük densiteli lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
MetS	Metabolik Sendrom
KVH	Kardiyovasküler Hastalık



TABLO LİSTESİ

Tablo-1	Mide kanseri risk faktörleri	4
Tablo-2	Mide kanseri için evreleme sistemi	8
Tablo-3	Kolorektal kanser gelişimi için risk faktörleri	10
Tablo-4	Kolorektal kanser için evreleme ve prognoz	16
Tablo-5	Metabolik Sendrom tanımları	26
Tablo-6	2003 Amerika Diyabet Cemiyeti(ADA) diyabet tanı	30
Tablo-7	Gruplara göre (mide ca, kolon ca, kontrol grubu) cinsiyet dağılımı	40
Tablo-8	Mide kanseri olanların frekansları	41
Tablo-9	Kolon kanseri olanların frekansları	41
Tablo-10	Kontrol grubunun frekansları	42
Tablo-11	Gruplara göre Metabolik Sendrom dağılımı	42
Tablo-12	Gruplara göre karaciğer metastaz dağılımı	43
Tablo-13	Gruplarda cinsiyete göre Metabolik Sendrom dağılımı	44
Tablo-14	Gruplarda karaciğer metastazına göre Metabolik Sendrom dağılımı	45
Tablo-15	Gruplarda sigara kullanımına göre Metabolik Sendrom dağılımı	46
Tablo-16	Gruplarda alkol kullanımına göre Metabolik Sendrom dağılımı	47
Tablo-17	Gruplarda Hipertansiyon varlığına göre Metabolik Sendrom dağılımı	48
Tablo-18	Mide ve Kolon ca olanlarda karaciğer metastazına göre HOMA IR değerleri	49
Tablo-19	Mide ve Kolon ca olanlarda Metabolik sendrom varlığına göre bel çevresi ölçümleri arasındaki fark	50
Tablo-20	Kontrol grubunda yaşa göre insülin düzeyleri	
Tablo-21	Mide ve Kolon ca olanlarda yaşa göre insülin düzeyleri	51
Tablo-22	Mide ca olanlarda metabolik sendrom varlığına göre tutulum bölgesinin dağılımı	51
Tablo-23	Kolon ca olanlarda metabolik sendrom varlığına göre tutulum bölgesinin dağılımı	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1	Gruplara göre (mide ca,kolon ca,kontrol grubu) cinsiyet dağılımı	40
Şekil-2	Gruplara göre Metabolik Sendrom dağılımı	42
Şekil-3	Gruplara göre karaciğer metastaz dağılımı	43
Şekil-4	Gruplarda cinsiyete göre Metabolik Sendrom dağılımı	45
Şekil-5	Gruplarda karaciğer metastazına göre Metabolik Sendrom dağılımı	45
Şekil-6	Gruplarda sigara kullanımına göre Metabolik Sendrom dağılımı	46
Şekil-7	Gruplarda alkol kullanımına göre Metabolik Sendrom dağılımı	47
Şekil-8	Gruplarda Hipertansiyon varlığına göre Metabolik Sendrom dağılımı	48

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada mide ve kolon malignite hastalarında insülin direnci ve metabolik sendrom (MetS) sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya histopatolojik olarak yeni tanı konulan 29 mide kanserli, 29 kolorektal kanserli hasta ve 31 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu MetS açısından IDF (Uluslararası Diyabet Cemiyeti) tanı kriterlerine göre değerlendirildi. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment- Insulin Resistance) kullanılarak hesaplandı. Kanser tanısı alan bireylerin batın tomografi sonuçları karaciğer metastazı durumuna göre kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların 27'sinde (%30'unda) metabolik sendrom (MetS) mevcuttu. Mide kanseri grubunda %31, kolon kanseri grubunda %63,1 MetS saptandı. Kolon kanseri grubunda mide kanseri grubuna kıyasla MetS görülme sıklığı daha fazla idi ($p<0.05$). Karaciğer metastazı olan mide ve kolon kanseri grupları arasında MetS sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Kolon kanseri grubunda mide kanseri grubuna kıyasla insülin direnci anlamlı olarak daha sık gözlemlendi ($p<0.05$). Bunun yanında, karaciğer metastazı olan kolon kanserli hasta grubunda diğer gruplara göre insülin direnci anlamlı olarak daha sık saptandı ($p<0.05$)

Sonuç: Kolon kanseri hastalarında MetS sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek tespit edildi. Bunun yanında, karaciğer metastazı olan ve olmayan tüm kolon kanseri olgularında insülin direnci anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Anahtar kelimeler: insülin direnci, metabolik sendrom, kolon kanseri, mide kanseri.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine the relationship between insulin resistance, metabolic syndrome and the development of gastrointestinal system tumors.

Materials and Methods: This study included histopathologically diagnosed, 29 gastric cancer patients, 29 colorectal cancer patients and 30 healthy individuals. Patients and healthy subjects were also evaluated for the presence of MetS using IDF (International Diabetes Federation) diagnosis criteria. Insulin resistance was calculated using HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance). Tomography results of subjects who were diagnosed as cancer were recorded according to presence of liver metastasis.

Results: 27 (30%) of all subjects were found to have metabolic syndrome (MetS). 31% of gastric cancer group and 63.1 % of colon cancer group had MetS. When compared to gastric cancer, MetS frequency was higher in colon cancer group ($p < 0.05$). MetS frequency of gastric and colon cancer subjects having liver metastasis were not different significantly ($p > 0.05$). Insulin resistance of colon cancer patients was significantly higher than gastric cancer patients ($p < 0.05$). In addition, insulin resistance of colon cancer patients having liver metastasis was significantly higher than other groups ($p < 0.05$)

Conclusion: MetS frequency of colon cancer patients was found to be higher than healthy population. Insulin resistance of all colon cancer patients, with or without liver metastasis, was significantly higher than healthy population.

Key words: insulin resistance, metabolic syndrome, colon cancer, gastric cancer.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri, nonkutanöz bölge kanserleri içinde ikinci sıklıktadır ve kansere bağlı ölümlerde ikinci en sık nedendir (1)

Karsinogenezisin temelinde ölümcül olmayan genetik hasar vardır. Malign dönüşüme yol açan bu genetik hasar, etkiledikleri hücresel mekanizmalara göre 4 gruba ayrılabilir. Bunlar büyüme ve hücre çoğalmasını teşvik eden protoonkogenlerin aktivasyonu, hücre çoğalmasını denetleyen tümör baskılayıcı genlerin inaktive olması, programlanmış hücre ölümü ve apoptozu düzenleyen genler ve DNA onarım enzimlerinin inaktivasyonu olarak sıralanabilir. Karsinogenezis bu yaşamsal hücresel yönetim ve denetim mekanizmalarının birer birer devre dışı kalması sonucu kontrolsüz hücre çoğalması, çevre dokuların invazyonu ve uzak organlara metastaz sürecini kapsar (2). Gastrik adenokarsinom, dünyada ikinci sıklıkta görülen malign tümördür. Tanısında üst gastrointestinal endoskopi, sensitif ve spesifik bir yöntemdir. Histolojik olarak mide tümörü tanısı konan hastaların preoperatif evrelendirilmesinde primer görüntüleme yöntemi, toraks ve abdomenin bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelenmesidir. BT özellikle bölgesel lenf bezlerinin ve komşu organların invazyonun değerlendirilmesinde güvenilir olmayabilir. Genel olarak, ciddi ek hastalığı olmayan, karaciğer, akciğer ya da diğer uzak organlara metastaz bulguları saptanmayan hastalar operabl kabul edilir (3).

Kolorektal kanser (KRK) batı toplumunda ciddi bir hastalık ve ölüm nedenidir. Klinik olarak şüphelenildiğinde kolonoskopi ilk yapılacak işlemdir. KRK yavaş geliştiğinden tarama yöntemleri erken tanıda yardımcı olur. KRK yayılım biçimi yerleşimine bağlıdır. Rektal kanserler, lokal lenf nodları ve çevresel organlara yayılırken, kolon kanserleri daha çok bölgesel lenf nodlarına ve uzak organlara (karaciğer, akciğer v.s) yayılır (4).

Metabolik sendrom (MetS) insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda glukoz tolerans bozukluğu, diyabetes mellitus, santral obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, proinflamatuvar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematür aterosklerozun yer aldığı, kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin artışı ile ilişkili olan bir risk faktörü topluluğudur (5). Son 20 yılda, dünya genelinde obezite ve Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) prevalansındaki artışla yakından ilişkili

olarak MetS hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir. Tip 2 DM ve MetS'un onkojenik etkileri ile ilgili her geçen gün daha fazla kanıt elde edilmektedir. Bu kanıtların arasında ilk sırada gelenler epidemiyolojik verilerdir. Farklı tümörler ile Tip 2 DM ve MetS arasında cinsiyet, etnik köken ve coğrafya açısından nedensel bir ilişki bulunmaktadır. Sorumlu olduğu düşünülen patomekanizmalar obezite, sitokinler (adipoz dokudan aşırı miktarda salınır), sürekli ve postprandial hiperglisemi, hiperinsülinizm ve insülin direnci, proinsülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi diğer büyüme faktörleri, reaktif oksijen içeren maddeler, anjiyogenez, enflamasyon ve enflamatuvar sitokinlerin çoklu etkileridir. Hem peroksizom proliferasyonu edici tarafından aktive edilen reseptörler hem de ubiquitin proteazom sisteminin, insülin direnci ile hücre proliferasyonu ve anjiyogenezini koordine etmede önemli rolleri olduğu kanıtlanmıştır. MetS'deki bu mekanizmalar ateroskleroz ve kanser için de risk faktörleridir. Ortaya çıkan bu yeni bilgi, yukarıda bahsedilen patolojik süreçlerin tedavisi ve önlenmesinde yeni bir çığır açabilir (6).

İnsülin direnci insanlarda görülen en tehlikeli iki grup hastalık için yaygın bir risk faktörüdür; bunlar KVH ve malignitelerdir. İnsülin direnci sendromunun beş temel kriteri vardır: hiperglisemi, visceral obezite, yüksek serum trigliseridi, düşük HDL kolesterol düzeyi (dislipidemi) ve hipertansiyon. Bu kriterlerden her biri tek başına kanser için risk faktörüdür ve hepsinin bir arada bulunması çoklu risk anlamına gelir. Beta hücrelerinin artmış salgılama aktivitesi nedeniyle karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusunun insülin direnci reaktif hiperinsülinemiye yol açar. İnsülinin farklı metabolik etkileri vardır ve aynı zamanda bir büyüme faktörüdür. Diğer insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimi ve mitojenik aktivitesini artırır ve patolojik hücre proliferasyonuna yol açar. İnsülin direncinin dengelenemediği fazda hiperglisemi ortaya çıkar, bu da çeşitli yollarla tümör oluşumuna neden olur. Artmış serum glukoz düzeyi, tümör hücrelerine DNA sentezlerini arttırmaları açısından avantaj sağlar. Serbest radikallerin salınımına yol açar, bu sayede DNA'da ve tamir mekanizmalarında rolü olan enzimlerde bozulma oluşur. Hiperglisemi protein yapılarının nonenzimatik glikasyonuna yol açar, glikasyona uğramış ürünler serbest radikaller, sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımını artırır. İnsülin direnci meme, pankreas, karaciğer, kolon, mesane, prostat ve oral kavite kanserleri için artmış risk faktörü demektir. Tip 2 DM belirtileri olmasa bile kısmen artmış

açlık glukoz düzeyi de meme, mide ve kolon kanserleri için bir risk faktörü oluşturur. İnsülin direnci tümör büyümesini de artırır. Metabolik hastalığı olmayan kanser hastalarına kıyasla, hiperglisemi veya tip 2 diyabeti olan kanser hastalarında tümör nüksü, metastatik yayılım ve ölüm oranları daha yüksektir. İnsülin direnci ve tümör gelişimi arasındaki ilişki, kanserin önlenmesi ve tedavisi konusunda yeni olanaklar ortaya koymaktadır. Sağlıklı diyet, fiziksel aktivite ve kilo verme insülin hassasiyetini artırır, hem kardiyovasküler hem de malignite riskini azaltır (7). İnsülin direnci ile bağlantılı birtakım metabolik anormalliklerden oluşan MetS, KVH ve Tip 2 DM açısından bir risk faktörü olarak dikkat çekmektedir. Hiperinsülinemi de kolorektal kanser (KRK) gelişimi için biyolojik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Distal kolon veya rektal adenomlara kıyasla proksimal lezyonlarda risk artışı daha belirgindir ve neredeyse sadece büyük lezyonlarda (5 mm çaplı) gözlenmiştir. Bu nedenle MetS'un hem KRK, hem de KVH ve Tip 2 DM'un önlenmesinde önemli olduğu söylenebilir (8). Bu çalışmada yeni tanı konmuş mide ve kolon kanserli hastalarda insülin direnci ile MetS sıklığı ve karaciğer metastazı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 MİDE KANSERLERİ

2.1.1 Etyoloji ve Patoloji

Mide kanserleri, tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalıktır. Dünyada yıllık 750.000 yeni vaka ve 500.000'den fazla ölümlle sonuçlanan en yaygın ikinci malignitedir (9). Mide kanserinin son yıllarda batı ülkelerinde sıklığının azaldığı bildirilmiştir (10,11). Mungan ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı bir çalışmada 1978'den 1998'e kadar olan dönemde ülkemizde mide kanserinin sıklığında azalma tespit edilmiştir (12). Türkiye'de akciğer ve meme tümörlerinin ardından en sık gastrointestinal sistem tümörleri görülmektedir (13).

Mide karsinomunun etyopatogenezi multifaktoriyeldir. Bu konudaki çalışmalar epidemiyoloji, beslenme alışkanlıkları, mide mikro çevresindeki değişiklikler temelinde yoğunlaşmaktadır. Mide kanseri için risk faktörleri tablo 1 de özetlenmiştir.(14,15).

Tablo 1. Mide kanseri risk faktörleri

Helikobakter pilori
Geçirilmiş mide operasyonları
Hereditör nonpolipozis kolon kanseri
Mide adenomatöz polipleri
Diyet (tuzlu gıdalar, konserve)ler
Kronik atrofik gastrit
Ebstain-Bar virüs enfeksiyonu
Pernisiyöz anemi
Genetik faktörler
A kan grubu
Sosyo ekonomik durum
Nitrit ve nitratlar
Sigara-alkol
Asbestoz (mesleki mazruziyet)

Mide kanseri 40 yaş altında seyrek görülür. Kırk yaş üstünde insidans giderek artar ve 70'li yaşlarda zirve oluşturur. Kadın/erkek oranı 1/2 civarındadır (11,16).

Mide mikro çevre değişiklikleri temelinde en çok aşırı tuzlu gıda alınması, mide pH'sının yükselmesi, midedeki nitrit ve metabolitlerinin konsantrasyonunda artış üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerin ve otoimmünitenin (pernisiyöz anemi) etkisi ile oluşan atrofik gastrit ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu hipoklorhidri oluşmakta, bu durum mide içi anaerobik bakterilerin aşırı üremesine yol açmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu nitratları nitritlere çeviren indirgeyiciler üretmektedir. Böylece, mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde metaplazi, displazi ve karsinom gelişmektedir (14,16).

Mide karsinomu riskinin yüksek olduğu toplumlarda H.pilori enfeksiyonu çok sık görülmektedir. Yukarıda anlatılan çevresel-diyet faktörlerinin karsinogenezdeki etkilerinin H.pilori ile arttığı düşünülmektedir. H.pilori sadece mide yüzey epitelinin yüzeyindeki mukus içinde bulunmakta ve intestinal tip karsinom için prekürsör durum olarak kabul edilen metaplastik epitel yüzeyinde saptanmakla birlikte, ya bakteri tarafından üretilen çözünür ürünlerin ya da bakterinin oluşturduğu iltihabi infiltrasyonun karsinogenez basamaklarında rolü olduğuna inanılmaktadır. H. pilori ürettiği üreaz ile mide lümeninde bulunan üreden serbest amonyak dönüşümüne neden olmaktadır. Amonyak etkisi ile hücre çoğalmasının uyarıldığı gösterilmiştir. Onkojenik potansiyeli olan nitrik oksit ve diğer radikaller, amino asitleri deamine ederek DNA'da, p53 gibi supresör onkogenlerde mutasyona yol açabilirler. Bu etki ile epitel hücrelerinde neoplastik transformasyon, transforme olmuş hücrelerde de invazyon ve metastaz potansiyelini sağlayacak mutasyonlar gelişebilir (14,16,17).

Mide kanseri için zemin oluşturan durumlar ve bazı prekanseröz lezyonlar bildirilmiştir. Bunlar arasında kronik atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, Menetrier hastalığı, intestinal metaplazi, kronik peptik ülser, parsiyel mide rezeksiyonu sonrası geriye kalan mide kısmı, neoplastik olmayan mide polipleri, mide adenomları ve ağır epitelyal displazi sayılabilir (14,16).

Mide karsinomunda genetik eğilim ve genetik geçiş az da olsa tanımlanmıştır. Kan grubu A olan kişilerde, normal popülasyona göre mide kanseri riskinin yedi kat

daha fazla olduğu bildirilmiştir. Mide karsinomlarının %60'ında p53 geninde mutasyon ve allel kaybı vardır (14,16).

Mide neoplazmalarının çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturur (%95). Geri kalan %5'in yarısını mide lenfomaları, diğer yarısını ise yassı hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom gibi nadir tümörler oluşturur (16,18).

Adenokarsinomlar genellikle ülserle bir lezyon (%75), polipoid kitle (%10), diffüz skiröz lezyon (%10) veya superfisiyal mukozal lezyon (%5) şeklinde oraya çıkabilir. Midedeki lezyonların 2 cm'den büyük olması, kenarlarının yüzeyden kalkık olması gibi özellikler malignite ihtimalini artırır (14,16,19).

Mide karsinomları genel anlamda mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken ve ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır. Erken mide karsinomu; lenf nodu tutulumu ve hematogen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalardır (14).

Mide kanserleri midenin herhangi bir bölgesinde gelişebildiği gibi en sık görüldüğü alanlar antrum ve küçük kurvatur bölgesidir. Mide karsinomları aynı anda birden çok odakta gelişebilir (%2), bu durum erken mide karsinomlarında daha sık görülmektedir (14,16,19).

Mide adenokarsinomları tek bir tümör içinde bile homojen olmayıp çok farklı histolojik paternleri bir arada içermektedir. Bu durum histolojik sınıflandırma ve tanımlamada karışıklığa neden olmaktadır. Mide adenokarsinomlarının 3/4'ünde birden fazla patern bulunduğu bildirilmektedir. Lauren sınıflamasına göre mide karsinomları; intestinal tip, diffüz tip ve sınıflandırılmayan (miks tip) olarak üçe ayrılır (14,16).

Erken ve ilerlemiş mide karsinomlarında tümörün yayılımı diğer organ karsinomları ile benzerdir. Tümör doğrudan invazyon ile mideden çevreye ve mide duvarı katlarında derinlemesine yayılırken bir yandan da komşu organları infiltr eder. Midede mukoza ve submukozada lenf damarları oldukça bol olduğu için hem erken mide karsinomlarında hem de ilerlemiş mide karsinomlarında lenf damarları yolu ile lenf düğümü metastazı sık görülmektedir. Uzak lenf düğümü metastazlarından sol supraklavikular lenf düğümü (Virchow düğümü), sol aksiller (Irish nodülü) ve umbilikal lenf düğümleri (Sister Mary-Joseph nodülü) görülebilir.

Venöz yolla olan hematojen yayılım erken mide karsinomlarında nadir iken, ilerlemiş mide karsinomlarında daha sık olup en sık karaciğer metastazı görülmektedir. Ayrıca akciğer, sürrenal bezler, kemik ve beyine hematojen yayılımlar görülebilir. İlerlemiş mide karsinomlarında sık görülen periton tutulumu direkt invazyon, lenfatik veya hematojen yolla olabilmektedir. Mide karsinomları overlere (Krukenberg tümörü) ve Douglas boşluğuna (Blummer's Shelf = Rektal Raf) metastaz yapabilmektedir. Bunun peritoneal boşluk aracılığı ile implantasyon şeklinde olduğuna inanılmaktadır (14,16,19).

2.1.2 Klinik, Tanı ve Evreleme

Mide kanserleri klinik olarak erken evrelerde belirgin bir belirti vermez. Bu dönemde dikkati çekecek tek belirti inatçı hazımsızlık olup vakaların yaklaşık %50'sinde görülür (20). İlk belirtilerin ortaya çıkması ile tanı konulması arasında ortalama 6-9 aylık bir süre geçer. Mide kanserlerinin en sık karşılaşılan belirtileri iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybıdır. Bulantı, mide yanması, yemeklerden sonra dolgunluk diğer yakınmalardır. Hastaların 1/3'ü ağrı ile başvurur. Kardias ve pilor çevresinde yerleşen tümörler tıkanmaya yol açarlar ve bunlarda disfaji ve kusma görülebilir. Hastalarda gizli kanamaya bağlı olarak anemi görülebilir. İleri evre hastaların yarısında karında palpe edilebilen kitle ele gelir (19,20).

Günümüzde tanı yöntemlerinin erişmiş olduğu düzeylere karşın mide kanserinin erken tanısında önemli bir aşama sağlanamamıştır. Mide kanseri teşhis edildiğinde %50 metastatik olmaktadır (21).

Erken evredeki tümörlerin yakalanmasında tarama amaçlı endoskopi yapılması önemlidir. Gaitada gizli kan sıklıkla pozitiftir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi %95 tanı duyarlılığına sahiptir. Endoskopi ve endoskopik biyopsi tanıda altın standarttır (19).

Mide kanserinde tanı amacıyla ayrıca direkt grafi, baryumlu incelemeler, BT, MRI, endoskopik USG kullanılabilir, fakat yararları sınırlıdır. BT, spiral BT ve arterografi gibi yöntemler tümör evrelemesi ve prognoz tayininde kullanılabilir (14,19). Günümüzde geliştirilen endoskopik USG yöntemi ile saptanan mide duvarına invazyon derinliği ölçülerek operabilite şansı doğru değerlendirilebilmektedir (18,19).

Hastalığın takibinde kullanılan diğer bir yöntem tümör belirteçleridir. Vakaların ortalama %30'unda saptanan karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliği hastalığın ileri evrede olduğunun belirtisidir (20). CEA düzeyinin erken hastalık döneminde nadiren arttığı, ileri hastalıkta ise %20-60 vakada yükseldiği bildirilmiştir (22). CA 19.9 ise karbonhidrat yapısında bir antijen olup ilerlemiş mide kanserlerinde yüksek bulunabilir (23). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada CA 19.9'un mide kanserinde sensitivitesinin yüksek ve takipte daha önemli olduğu bulunmuştur (24).

Mide kanserlerinde, diğer tüm kanserlerde olduğu gibi yeni ve kombine tedavi modellerinin geliştirilmiş olması, evrelemeyi daha önemli kılmıştır. Hastalığın evresinin tam olarak yapılabilmesiyle en uygun tedavinin seçilebilmesi mümkün olmaktadır. Hastalığın evrelenmesi için AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından yenilenen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (16).

Mide kanserinde prognozu belirleyen faktörlerin başında hastalığın evresi gelir (19,20). Erken evrelerde prognoz oldukça iyidir. Ancak olguların % 60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Genellikle evre I hastalarda beş yıllık sağkalım %90-100 arasında olmakta iken, evre IV hastalar için bu oran %10'u aşmamaktadır (25).

Tablo 2. Mide Kanseri İçin Evreleme Sistemi (1)

Evre	TNM	Özellikler
0	TisN0M0	Nod negatif; mukoza ile sınırlı
IA	T1N0M0	Nod negatif; lamina propria veya submukoza invazyonu
IB	T2N0M0	Nod negatif; muskularis propria İnvazyonu
II	T1N2M0 T2N1M0	Nod pozitif; mukozayı aşmış ancak duvar içinde
		<i>Veya</i>
	T3N0M0	Nod negatif; duvarı aşmış
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Nod pozitif; muskularis propria veya duvar invazyonu
IIIB	T4N0-1M0	Nod negatif; çevre dokuya yapışıklık
IV	T4N2M0	Nod pozitif; çevre dokuya yapışıklık
		<i>veya</i>
	T1-4N0-2M1	Uzak metastaz

Prognostik faktörlerin en önemlisi, lenf bezleri tutulumu ve seroza invazyonudur. Tümörün histopatolojik türü de bir prognostik faktördür. Lauren sınıflamasına göre intestinal gruba giren tümörlerde prognoz, diffüz tipe göre daha iyidir. Ayrıca anöploid tümörlerin prognozu daha kötüdür (16,19,20).

2.1.3 Tedavi

Mide kanseri tedavisinde ana kural; yeterli mide rezeksiyonu ile birlikte etkin lenf nodu diseksiyonu yapılması, bu tedavilere gerektiğinde adjuvan tedavilerin eklenmesidir (20).

Erken evre mide kanserinde küratif tedavi seçeneği total veya subtotal gastrektomidir. Lokal ileri evre veya metastatik hastalarda küratif cerrahi tedavi şansı yoktur (26). Cerrahide kural, tümör etrafında 6 cm'lik normal mide duvarı bırakarak rezeksiyon yapmaktır.

Radyoterapi (RT) sınırlı endikasyonlarda (özellikle ağrı kontrolü için) palyatif amaçlı kullanılmaktadır. Cerrahi sonrasında endikasyonu olan hastalara adjuvan olarak verilir (16,18,19). Tek başına RT sağkalımı uzatmaz. Bununla beraber cerrahi sonrası 5-fluorouracil (5-FU), RT ile beraber verildiğinde sağkalımı önemli derecede artırır (1).

Kemoterapi, etkinliği düşük olmasına rağmen sıklıkla palyatif amaçlı semptomların kontrolü için kullanılmaktadır. İlerlemiş vakalarda ilaç kombinasyonlarının kullanılması anlamlı görülmüşse de, yanıt % 30-40 civarında olmaktadır. Bu ilaç kombinasyonları genellikle 5-FU ve mitomycin-C, cisplatin veya yüksek doz metotreksat ile beraber doksorubisini içerir. Ümit verici cevap oranlarına rağmen komplet remisyon nadir, kısmi cevaplar geçicidir (1).

2.2. KOLON KANSERİ

2.2.1 Etyoloji ve Patoloji

Kolorektal kanserler (KRK) dünyada en sık görülen dördüncü kanser olup, kansere bağlı ölümlerde erkeklerde ikinci, kadınlarda üçüncü sıradadır. Kolorektal kanserlerden ölüm, bütün kanserlerden ölümlerin %10'unu oluşturmaktadır. Sporadik kolorektal kanser gelişiminde yaş major bir risk faktörüdür. İnsidans 40

yaşından itibaren artmaya başlamakla birlikte, olguların %90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür (27).

Kolon kanseri prevalansı yüz binde 15-16'dır. Kolon kanserlerinde genelde cins ve ırk farkı dikkati çekmez iken, rektum kanserinde beyaz ırkın baskın olduğu gözlenmektedir (28).

ABD'de yapılan çalışmaların ortak analizlerinde sıklık hızı 1980 ortalarına kadar artarken, 1985'ten itibaren azalmaya başlamıştır. Sıklıktaki azalma için değişik faktörlerin rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, toplumun diyet ve yaşam şekli değişikliği ile KKK insidansının % 66-75 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir (29). Diyetel faktörler dışında aspirin ve NSAİİ kullanımının rolü ve kanser taramaları ile adenomatöz poliplerin çıkarılmış olmalarının da kanser insidansındaki düşüşün nedeni olabileceği belirtilmiştir (30,31).

Tablo 3. Kolorektal Kanser Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Yaş
Kişisel öyküde adenom ve kanser
Aile öyküsü
Diyet
İnflamatuvar Barsak Hastalığı
DM
Akromegali
Alkol
Sigara
Üreteropelvik Anastamoz
Pelvik Radyasyon Öyküsü
Obezite
Streptococcus Bovis Bakteriyemisi

Bütün toplumlarda KKK'li hastaların % 90'ından fazlası 50 yaş üzerinde olup, ileri yaş orta derecede risk faktörüdür. Yaşla birlikte artan kolonik mutasyonlar buna sebep olarak gösterilmektedir (32).

KKK'lerin büyük bir kısmı adenomatöz poliplerin doğal seyri sonucu gelişmektedir. Adenomdan karsinoma geçiş süreci, polip çapının büyüklüğü ve villöz komponent oranının fazlalığı ile ilişkilidir. Klinik çalışmalar adenomdan invaziv kansere ilerlemenin 5-10 yıl alabildiğini göstermektedir. Adenomların kolonda dağılımı ile karsinom dağılımı paraleldir. Endoskopik veya cerrahi olarak

çıkarılan birçok polipte kanser odağı saptanmaktadır. Kanser riskinin polipteki displazi derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca polipektomi yapılan hasta grubunda KRK'den ölüm oranlarının azaldığı tespit edilmiştir. Kolorektal kanseri olan bir kişide aynı anda ikinci bir kanser ihtimali (senkron kanser) % 2-6 ve daha sonradan kanser çıkması (metakron kanser) % 1.1-4.7 oranındadır. Yapılan çalışmalarda metakron kanserlerin ilk kanserden 5-7 yıl sonra geliştiği gösterilmiştir (33).

Sporadik KRK için genetik bir yatkınlığın söz konusu olduğu anlaşılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda, hastalığa sahip bireylerin 1.derece yakınlarında KRK gelişme riski genel topluma göre 2-3 kat daha fazladır.

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Varyantları (Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Polipozis Coli Sendromu, Cronchite-Canada Sendromu) otozomal dominant şekilde nakledilir. Bunlar KRK'lerin %1 'inden azını oluşturur. Çoğu tübüler veya tübülovillöz adenomlardır. Tipik FAP' de polipler 15-20 yaşında çıkmaya başlar ve kolektomi yapılmayan hastaların % 90'ında 45 yaşına kadar kanser gelişir (34).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCK-Lynch Sendromu); HNPCK grubu da otozomal dominant kalıtım gösteren sendromlardır. Bütün KRK'in %2-6'sını oluştururlar. Lynch-1 ve Lynch-2 alt grupları vardır. Her iki grup da benzer KRK belirtileri gösterir. Kanser erken yaşta gelişir; öncesine ait polipozis öyküsü yoktur ve sağ kolon tutulumu dominanttır. Takip edilen % 10 olguda senkron ya da ilk tanıdan sonraki 6 ay içinde anastomoz dışındaki bölgede metakron kanserler gelişir. Lynch 2'de ekstrakolonik tümör gelişim riski yüksektir. Over, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem, renal pelvis veya üreter kanseri gelişim riski yüksektir (35).

KRK oranlarının yüksek olduğu batı toplumlarında total kalorinin %40-45'ini doymuş ve doymamış yağ oluştururken, düşük riske sahip toplumlarda yağ oranı total kalorinin %10-15'ini oluşturur (36). Yani et ve yağdan zengin, antioksidan, antineoplastik vitamin ve eser elementlerden yoksun, lifsel komponenti olmayan beslenme alışkanlığının tümör oluşumunda önemli rolü vardır. Bunlar kolon mukoza epitel hücrelerinin rejenerasyon direncinin ve mukus kalitesinin kaybına neden olmaktadır (37). Diyetteki yağ, karaciğerde kolesterol ve primer safra asidi sentezini

arttırmakta, bu maddeler kolon bakterileri tarafından sekonder safra asitleri ve kolesterol metabolitlerine dönüştürülerek kolonik mukozada hasar oluşturmaktadırlar. Oluşan hasar ve özellikle sekonder safra asitlerinin etkisiyle protein kinaz C aktive olmakta ve araşidonik asitten prostaglandinler sentez edilmekte, bu olayların etkisiyle hücrel proliferasyon artmaktadır. Prolifere olan hücreler ise karsinogenlerin ve diğer genotoksik olayların etkilerine oldukça duyarlı hale gelmekte ve kolon karsinogenezisini başlatabilmektedirler (38).

Kronik ülseratif koliti ve Crohn hastalığı olanlarda kolon kanser riskinin hastalık süresi ve yaygınlığı ile orantılı olarak arttığı bilinmektedir. Bu grupta ortalama %3-8 olan kanserleşme oranı, hastalığın başlamasından 10 yıl sonra % 10'a, 25 yıl sonra ise %30'lara kadar yükselmektedir (39).

Diabetes mellituslu hastalarda kolon kanseri insidansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (40). İnsülinin, kolonik mukozal hücreler için önemli bir büyüme faktörü olduğunu ve kolonik tümör hücrelerini uyardığını gösteren çalışmalara dayanılarak hiperinsülinemik seyreden olgular için olası bir açıklama getirilmeye çalışılmıştır (41). Yine benzer olarak artmış plazma IGF-1 düzeyleri olanlarda KRK riski daha yüksek bulunmuştur (42).

Sigara içimi ile artmış KRK sıklığı ve mortalitesi bildirilmiştir (43).

Son yıllarda akromegalili hastalarda, tübülovillöz adenom ve KRK riskinin arttığı net olarak ortaya konmuştur. Patogenezde GH / IGF-1 aksının sorumlu olduğu düşünülmektedir (44).

Meyve ve sebzeden zengin beslenme, günlük 400 mikrogram folik asit (15 yıl) alımı, yüksek lifli beslenme, yeterli kalsiyum alınması, aspirin ve NSAİİ (10 yıl) kullanımının KRK riskini azalttığı gösterilmiştir (45-49).

Adenomlar, kolorektal mukozanın benign glandüler tümörleridir. Kript epiteliinden kaynaklanan adenom hücrelerinde, diferansiyasyon kusuru nedeni ile bu lezyonlar, karsinomatöz transformasyon olayında preneoplastik dönemin simgesi olarak kabul edilmektedirler. Makroskobik ve mikroskobik olarak üç morfolojik tipe ayrılırlar: tubuler, tubulovillöz, villöz adenom. Poliplerin % 65-80'i tubuler, % 5-10'u villöz ve % 10-25'i tubulovillöz'dür. Tubuler adenomlar % 60 sol kolon ve rektumda lokalizedir. Sesil ya da saplı, tek ya da multipl olabilirler. Ortalama 1 cm den büyük çapa ulaştıklarında klinik verirler. Malignite potansiyeli için düşük-orta

derece olarak tanımlanabilirler (50). Tübülovillöz adenomlar, tübüler adenomlarda villöz proliferasyon oranı % 40-50 civarında olduğunda bu ismi alırlar. Genellikle orta boy saplı, 1-1.5 cm çapında oluşumlardır. Kolonun familial polipozis vakalarında, Gardner, Turcot sendromları gibi sendromlarda kolon mukozası tübüler ya da tübülovillöz adenomlarla örtülüdür. Villöz adenomlar, daha çok ileri yaşlarda tek bir kitle şeklinde rektum veya sigmoidde görülürler. Genellikle sapsız veya kısa saplı, sayısız villöz çıkıntılardan oluşur ve bu adenomlar zamanla büyüyerek tüm bağırsağı çepeçevre sarabilirler. Histolojik olarak müsinden zengin yüksek silendirik hücrelerden oluşan villöz yapılardan meydana gelirler. Malignite potansiyeli % 24-70 arasında değişir (51).

Displazi prekanseröz bir lezyondur. Mukozada anormal hücrel ve striktürel değişikliklere neden olan inaktif ve noninvaziv tümöral transformasyondur. Difüz ya da parsiyel olabilir. Derecelendirilmesinde ise hafif, orta ve ağır dereceli gibi bir sınıflama vardır. Tüm adenomlarda en az hafif derecede displazik değişim mevcuttur. Bir adenomda ağır derecede displazik değişimin varlığından söz edebilmek için en az üç kriptomda ağır displazinin saptanması gerekir.

KRK % 60 oranında rektosigmoid yerleşimli olup , % 30 oranında sağ kolonda görülürler (51). KRK'nin % 90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü KRK'yi adenokarsinom, müsinoz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve undiferansiye karsinoma olarak gruplandırır.

Adenokarsinomda tümör dokusunda tübül oluşumunun derecesi ve hücrel dizilime göre derecelendirme yapılır. Hastaların % 15-20'si grade 1 ya da iyi diferansiyedir. % 60-70 grade 2 ya da orta diferansiye, %15-20'si grade 3 ya da az diferansiyedir. Grade 1 karsinomlar mikroskobik olarak adenoma epiteline benzer. Hücreler uniform görünümde, polarite kaybı yok veya minimaldir. Grade 2 tümörlerde tübüler yapılar basit olabileceği gibi karmaşık ve hafif düzensiz şekilli olabilir. Nükleer polaritede hafif-orta düzeyde kayıp vardır. Grade 3 tümörlerde glandüler-tübüler yapı tümüyle ortadan kalkmıştır. Nükleer polarite tümüyle bozulmuştur. Hücrelerde pleomorfizm belirgindir.

Müsinöz adenokarsinomun KRK'ler içinde görülme sıklığı % 10'dur. Müsinöz karsinoma tanısı için müsinöz komponentin tümörün % 50'sinden fazla olması gerekir.

2.2.2 Klinik, Tanı ve Evreleme

Kolon kanserlerinin klinik bulguları, genellikle tümörün kolonda yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır. Sağ kolon tümörlerinde, barsak alışkanlığında herhangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Sağ kolon tümörlerinde genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı olmaktadır. Kronik kan kaybı, yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir. Karın ağrısı, sol kolon lokalizasyonlu kanserlerde ve özellikle alt kadranlarda ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda sıklıkla barsak alışkanlıklarında değişiklik ve hematokezya şikayetleri ön plana çıkmaktadır. Transvers kolonun sağ tarafına yerleşen tümörler, sağ üst kadran ağrısı ve bulantı gibi biliopankreatik patolojiyi düşündürecek semptomlar verirken, sol tarafına yerleşen tümörler yemek sonrası dolgunluk hissi ve epigastrik ağrı gibi mide patolojilerini taklit eden semptomlar vermektedir. Sol kolon çapı ve genişleme özelliği sağ kolona göre daha az, barsak içeriği daha şekilli olduğu ve tümörler anüler şekilde büyüdükleri için tıkanma belirtileri daha sık görülür. Dışkı çapında incelme, dışkılama sayısında artış, aşırı gaz şeklinde bulgular olabilir. Rektal kanserlerde tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve tenesmus hissi görülür. Kilo kaybı ve ateş kolon kanserlerinde daha nadir görülen ve akut olarak ortaya çıkmayan semptomlardır (1).

Başlıca görülen akut semptomlar kolonik tıkanma ve perforasyondur. Kolonik tıkanma, ileri evre tümörlerde ve özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanıklığın geliştiği hastalar, gaz-gayta çıkaramama, bulantı-kusma, abdominal distansiyon ve kramp tarzındaki karın ağrısı şikayetleri ile acil servise başvururlar. Hastalar bu aşamada acil operasyona alınmazsa, nekroza uğrayan barsak segmentinin karın içine açılması sonucu, fekal peritonit ve sepsis tablosu görülebilmektedir. Çok nadir olarak kolon kanserlerinin ilk bulgusu metastaz yaptığı organa ait klinik özellikler ile ortaya çıkmaktadır. Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya neden olabilir, asit nedeniyle distansiyon görülebilir (1).

Hastalarda dışkılama alışkanlığında değişme, kabızlık, kramp şeklinde karın ağrısı, gayta çapında incelme, rektal kanama, tenezm hali, sık dışkılama ihtiyacı ve ishal gibi belirti ve bulgular kesin olarak araştırılmalı ve kolon kanseri olabileceği akılda tutulmalıdır.

KRK tanısında gaytada gizli kan testi, çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi, sigmoidoskopi ve kolonoskopi kullanılabilir. KRK'de radyoloji, lezyonların tanısı, evrelemesi ve postoperatif izlem aşamalarında önemli bir rol üstlenmektedir.

Gaitada gizli kan testi ilk yapılacak testtir. Ardışık alınan üç örneğin herhangi birinde pozitif bulgu saptanırsa kolonoskopi yapılmalıdır.

Kolonoskopi poliplerin tanısını, çıkarılmasını ve kolon boyunca saptanan kanserlerden biyopsi alınmasını sağlar. Bununla birlikte kolonoskopi diğer testlere göre daha pahalı, daha riskli ve daha rahatsızlık vericidir (52).

BT, kolorektal tümör saptanan hastanın uzak metastazlarının tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodlarının durumu hakkında bilgi vermektedir (53).

KRK başlangıçta sadece mukozada iken ilerleyerek submukozaya ulaşır. Bu aşamadan itibaren lokal invazyon yanında, lenfatik ve hematojen yayılım ortaya çıkmaya başlar. Tümörler lümeneye doğru veya barsak duvarı katları içine doğru büyürler. Komşu organ tutulumu rektumda seroza bulunmadığı için daha erken evrede görülür. Kolon kanserleri perikolik, intermediate ve ana lenf düğümleri boyunca lenfatik yayılım gösterirlerken, portal ven yoluyla karaciğere hematojen yayılım yaparlar. Kolon kanserlerinin yayılımı cerrahi işlem ve prognoz açısından son derece önemli olup bunu belirlemek amacıyla, değişik evrelendirmelerden en sık TNM sınıflandırması ve Astler-Coller sınıflaması kullanılmaktadır. Hastalarda tümörün invazyon derecesi ve tutulan lenf düğümü sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Uzak organ metastazının bulunması durumunda prognoz daha da kötüdür. Histolojik olarak iyi diferansiye tümörü olan hastalar daha iyi prognoza sahiptirler. Venöz, lenfatik ve perinöral invazyon kötü prognozla ilişkilidir. Polipoid-ekzofitik tümör histolojisine sahip olanlar ülser-infiltrate tipe göre daha iyi prognoza sahiptirler. Tümörün DNA içeriği prognozla ilişkili bulunmuştur; DCC ve p53 tümör süpresör genini içeren kromozomal kayıplar daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Genç hastalarda (< 30 yaş) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Asemptomatik safhada tanı konulması ve ilk klinik belirtinin rektal kanama olması

daha iyi prognoz belirtisidir. Perforasyon veya obstrüksiyon gibi komplikasyonlarla gelen hastalarda da prognoz iyi değildir. Operasyon öncesi serum CEA düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

Tablo 4. Kolorektal Kanser İçin Evreleme ve Prognoz (1)

TNM	Sayısal olarak	Patolojik Tanımlama	Tahmini Sağkalım
T1N0M0	I	Kanser mukoza ve submukoza ile sınırlı	>90
T2N0M0	I	Kanser müköler tabakaya yayılmış	85
T3N0M0	II	Kanser serozaya yayılmış	70-80
TxN0M0	III	Kanser bölgesel lenf nodlarını tutmuş	35-65
TxNxM1	IV	uzak metastaz (ör., karaciğer, akciğer)	5

2.2.3 Tedavi

Endoskopik ve radyolojik olarak kolonda malign lezyon tespit edildiğinde, tümörün total rezeksiyonu optimal tedavi yöntemidir. Cerrahi tedavinin amacı, tümörü yeterli sağlam cerrahi sınırlarla ve tümör yatağının drene olduğu lenf düğümleriyle birlikte çıkarmak, hastalığa bağlı belirtileri ortadan kaldırmaktır (54). Tümörün hem distal, hem de proksimalinden en az 5 cm'lik segment çıkarılır.

Tümör çekum ve çıkan kolonda ise sağ hemikolektomi, proksimal ve orta transvers kolonda ise genişletilmiş sağ kolektomi, distal transvers ve splenik fleksurada ise genişletilmiş sol kolektomi, inen kolonda ise sol hemikolektomi, sigmoid kolonda ise sigmoid kolektomi, 1/3 rektum üst bölgede ise anterior rezeksiyon (anal sfinkter korunur), 2/3 rektum alt bölgesinde ise anteroposterior rezeksiyon (anal sfinkter korunmaz) yapılır (54).

KRK'nin en yaygın uzak metastaz yeri karaciğerdir. İlk başvuruda hastaların % 10-25'inde karaciğerinde metastazlar vardır. Bazen hepatik metastazların % 70-80'i primer rezeksiyondan sonraki 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen hepatik metastazların kötü prognozundan dolayı agresif yaklaşım gereklidir. Tümör tek bir loba yayılım yapmışsa ya da iki loba yayılım yapmış ancak 4'ten az metastaz varsa, bu hastalarda lobektomi veya metastazların çıkarılması şeklinde girişim elektif

cerrahiye ilave edilir. % 2 mortalitesi olan bu girişim ile % 20-34 oranında 5 yıllık yaşam süresi bildirilmiştir (54).

Adjuvan kemoterapi, küratif amaçlı rezeksiyona tabi tutulan, ancak lenf nodu metastazı ya da serozaya invazyon gibi kötü prognostik faktörlerden dolayı hastalığın tekrarlama riski yüksek olan hastalarda mikroskobik metastazları eradike etmek amacıyla verilmektedir. Lökoverin (LV) ve 5-FU kombinasyonu adjuvan tedavide standarttır. Bu tedavi evre 3 hastalarda sağkalımı artırır, fakat evre 2 hastalarda kullanımı tartışmalıdır.

Kemoterapinin ilerlemiş KRK'li hastalarda çok az yararı olduğu tespit edilmiştir. 5-FU ilerlemiş KRK için tek ve en etkili ajandır. Hastaların %15-20'sinden fazlasında parsiyel cevap elde edilir. Topoizomeraz-I inhibitörü olan irinotecan da sağkalımı artırmaktadır. İrinotecan, 5-FU ve lökoverin beraber verildiğinde cevabı ve metastatik hastalarda sağkalımı artırmaktadır (1).

Radyoterapi esas olarak rektal ve rektosigmoid kanserlerde, lokal nüksü önlemek amacıyla preoperatif veya postoperatif olarak uygulanmaktadır. Evre 2 ve evre 3 hastalarda kür şansını artırır. İlerlemiş rektal kansere bağlı kanama ve ağrılarda palyasyon sağlamak amacıyla da nadiren kullanılabilir (1).

2.3. İNSÜLİN VE İNSÜLİN DİRENCİ

2.3.1. İnsülin Molekülünün Yapısı

İnsan insülin geni 11.kromozomun kısa kolunda yer alır. Öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve c-peptide ayrılır. Proinsülinin yarı ömrü insülinin 3-4 katıdır. Yarı ömrünün uzun olması, kanda birikmesine ve bazal durumda dolaşımdaki immünreaktif insülinin % 12-20'sini oluşturabilmesine neden olur. Proinsülin, insülinin biyolojik aktivitesinin % 7-8'ine sahiptir. C-peptid beta hücrelerden insülin ile aynı miktarda salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömüre sahiptir (55). Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine direk etki ettiği, glikoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir (56).

İnsülin A ve B zincirlerinden oluşan bir moleküldür. Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada katabolize edilir. Karaciğerden tek geçişte insülinin % 50'si dolaşımdan alınır (55).

2.3.2. İnsülin Sekresyonu

Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar (55). 24 saatte salgılanan insülinin % 50'si bazalde, kalanı yemeğe yanıt olarak salgılanır. İnsülin salgısı pulsatildir (56). Açlıkta bazal insülin düzeyi 10U/ml civarındadır. Yemekten 8-10 dakika sonra periferik insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandial plazma glikozunda hızlı düşme izler ve glikoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (55). Bazal insülin salgısı, dışardan bir uyarana olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dl'nin altındaki glikoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı, ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. *In vivo* koşullarda bu, yemeğe karşı beta hücrelerinin yanıtıdır. İnsülin salınımının en güçlü uyararı glikozdur ve insülin yanıtı bifaziktir. Glikoz düzeyi aniden arttığında insülin ani olarak yükselir. (1. Faz). Eğer glikoz düzeyi bu seviyede kalırsa, insülin salgısı tedricen azalır ve daha sonra tekrar sabit bir düzeye yükselir (2. Faz)(55). Yüksek glikoz ile uzun süre uyarıldığında (*in vitro* 4 saat), beta hücrelerinin glikoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (56).

Bazal ve 24 saatlik insülin salgısı obezlerde daha fazladır. Bu hiperinsülinemik durum BKİ ile kuvvetli korelasyon gösterir. İnsülin dirençli bireylerde, periferik insülin direncine beta hücrelerinin uyum yanıtı olarak, glikozun her düzeyinde insülin salgısı oranı yüksektir. Pulsatil patern bozulmamış olup, obezlerde yemek sonrasında insülin salgısı daha büyük miktarlardadır (56). Oral glikoz tolerans testi (OGGT) veya yemek sonrasında insülin düzeyi, bozulmuş glikoz toleransı olanlarda, normal kontrol ve diyabetiklere göre en yüksek düzeydedir. Bu, beta hücre fonksiyonunun kısmen bozulduğu prediyabetik bir durumdur. OGGT sırasında, insülin yanıtında gecikmiş bir cevap vardır. 1. faz insülin yanıtı azalmıştır. Glikoza hafif derecede intoleransı olan, tip 2 diyabetlilerin birinci derece akrabalarında da 1. faz insülin yanıtında bozukluk vardır. Benzer durum, gestasyonel diyabet öyküsü olup normoglisemik olan obezlerde de gözlenir. Öyleyse beta hücre fonksiyonları,

aşık diyabet ortaya çıkmadan yıllar öncesinde bozulabilir (56). İnsülin salınımının direk tuyanları glukoz, c-AMP, lösin, mannoz, vagal stimülasyon ve sülfonilürelere iken, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar, beta adrenerjik stimülasyon, , arjinin ve yağasitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bunun yanında alfa adrenerjik stimülasyon, somatostatin ve içlerinde diazoksid, fenitoin, vinblastin ve kolşisinin bulunduğu bazı ilaçlar da insülin salgısını azaltır (55,56)

2.3.3. İnsülin Reseptörü ve Sinyal Mekanizması

İnsülinin hedef hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması biyolojik yanıtı başlatır. Birçok hücre, özel yüzey insülin reseptörüne sahiptir (55). İnsülin reseptörü, reseptör tirozin kinaz ailesinin üyesi olup, disülfid bağlarıyla bağlı 2 alfa ve 2 beta alt ünitesinden oluşan bir glikoproteindir. Alfa ünitesi tamamen ekstraselüler olup insülinin bağlanma yerini içerir. Beta ünitesi ekstraselüler, transmembran ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip olan intraselüler kısımlardan oluşur. İnsülin reseptörünün ekzon 11'in farklı kesiliminden kaynaklanan, A ve B olarak bilinen 2 izoformunun, insülin duyarlılığı açısından farklı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. İnsülinin alfa ünitesine bağlanmasıyla, beta ünitesinin sitoplazmik kısmındaki tirozin residülerinde otofosforilasyon başlar. Aktive olan beta ünitesi, hücre içi substratların fosforilasyonunu sağlar. Bunlar arasında insülin reseptör substrat (IRS) ailesi üyeleri, src homoloji ve kollajen (Shc) protein, büyüme faktör reseptör-2 ilişkili bağlayıcı protein-1 (Gab-1) ve diğerleri yer alır. IRS proteinlerin fosforilasyonu, fosfadidilinsitol-3 kinaz (PI3K), tirozin kinazlar, tirozin protein fosfotaz ve birçok küçük proteini aktive eder. Aktive olan PI3 kinaz, lipid fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat (PIP3) üretir. Artan PIP3, serin/treonin kinazlar olan protein kinaz B (PKB) ve farklı izoformları olan protein kinaz C (PKC)'nin aktive olduğu protein kinaz kaskadını başlatır. İnsülin etkisini ileten, birçok molekülün rol aldığı ve sonuçta bir grup protein kinazın aktive olduğu bu karmaşık yolağın 2 yönü vardır. Birincisi insülinin büyüme üzerindeki etkilerini ileten mitojenik, diğeri besin metabolizmasını düzenleyen metabolik yolaktır. Metabolik sinyal yolağında, PI3 kinaz, iskelet kası ve adipositlerde, glikoz transport edici protein-4 (GLUT-4) içeren veziküllerin hücre membranına hareketine, glikojen ve lipid sentezinin artmasına ve diğere metabolik

yolların uyarılmasına yol açar (55,58). PI3 kinaz, insülinin metabolik etkilerinin ortaya çıkmasında kilit düzeyde rol oynayan bir enzimdir. PKB glukoz tutulumu, glikoliz, glikojen sentezi ve protein sentezinin stimülasyonu gibi insülinin birçok etkisinde rol oynar (58). PI3 kinaz ve PKB, insülinin birçok etkisinde santral molekül olduklarından, bu moleküllerin aktivitesi, ekspresyon düzeyleri ve muhtemel gen mutasyonları insülin direncinde rol oynayabilir (59).

İnsülin reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığı insülin etkisinde önemlidir. İnsülin düzeyi kronik olarak yüksek ise, reseptör sayısı azalır; bunun tersi de doğrudur.

Yüksek insülin düzeyi ve reseptöre azalmış bağlanma ile ilişkili durumlar, obezite, aşırı karbohidrat alımı ve uzun süre yüksek dozda insülin kullanımınıdır. Düşük insülin düzeyi ve yüksek bağlanma ile ilişkili durumlar ise açlık ve egzersizdir. Kortizol düzeyinin yüksek olması, insülinin reseptöre bağlanmasını azaltır (55).

2.3.4. İnsülinin Metabolik Etkileri

Glikoz hücre içine girdikten sonra, heksokinaz ile hızla fosforile edilir. Daha sonra glikojen sentaz ile glikojen olarak depo edilir veya ATP sağlamak için pirüvat kinaz gibi enzimlerle okside edilir. Glikoz karaciğer ve adipoz dokuda yağ olarak da depo edilebilir. İnsülin, glikoliz ile glikojen ve lipid sentezinde rol alan enzimlerin bazılarını, fosforilasyon düzeyini etkileyerek düzenler (56). İnsülin karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırır, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, VLDL yapımı, protein ve trigliserid sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip glikolizi uyarır (55).

İnsülin kas dokuda, ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glikoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır (55). İnsülin yağ dokuda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (70).Glikozun hücre içine geçişini sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan alfa gliserol fosfatın düzeyini de artırmış olur. Böylece insülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glikoneogenez ve ketogenezi azaltmada kilit rolü üstlenmiş olur (55). İnsülin

glikoz metabolizmasını dolaylı yoldan da etkileyebilir. Düşük insülin düzeyinde, kas proteinleri ve yağ doku trigliseridlerinin yıkımı, alanin ve serbest yağ asitleri gibi glikoneojenik substratları artırır. Lipolizin insülin ile inhibisyonuna subkütan yağ dokudan daha az duyarlı olan viseral yağ doku, portal ven yoluyla karaciğere yüksek oranda serbest yağ asidi sağlar. Böylece santral obezite, diyabet patogenezinde katkıda bulunmuş olur (60).

2.3.5. İnsülin Direnci

2.3.5.1. Direnç Mekanizmaları

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir.

1. Prereseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikoru, kan akım bozukluğu.
2. Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve afinitesi
3. Post reseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyon
4. GLUT 4'ün azalması

2.3.5.2. Kas ve Yağ Dokuda insülin Direnci

Kas ve yağ doku hücrelerinde saptanan insüline bağlı glikoz taşınmasındaki bozukluk, insüline bağlı glikojen sentezindeki azalmada suçlanmıştır (61). Yağ hücresinde GLUT-4 ekspresyonu, bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede azalmıştır. Kas hücresinde ise GLUT-4 ekspresyonu azalmamış olup, GLUT-4'ü taşıyan veziküllerin plazma membranına translokasyonunda ve füzyonunda bozukluk vardır. İnsülinin reseptörüne bağlanması, intrinsik tirozin kinaz aktivasyonuna neden olur (57). Tip 2 DM'li hastalarda tirozin kinaz aktivitesi % 50 oranına azalmıştır (59). İnsan insülin reseptörünün ekzon 11'i taşıyan izoform B tipinin iskelet kasında artmış ekspresyonu, hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile pozitif korelasyon göstermiş olup, iki izoformun hedef dokulardaki kısmi artışının, insülin direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. İzoform B obez nondiyabetik veya tip 2 diyabetiklerde, nonobezlerle karşılaştırıldığında, yağ doku ve iskelet kasında daha fazla bulunur. İzoform B'nin artmış ekspresyonu, beden-kitle indeksi, açlık glisemisi ve açlık insülin düzeyleri ile koreledir (57). İnsülin direncinde, kas ve yağ

dokuda insülinin reseptörüne bağlanmasında, reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve İRS fosforilasyonunda azalma olur (61).

Fosfotirozin fosfataz (PTPaz), insülin reseptör ve substratlarının defosforilasyonu ile insülin sinyalini engeller. Kas dokuda PTPaz aktivitesi tip 2 DM'li hastalarda artmış olup, insülin reseptörü ve İRS fosforilasyonunu negatif olarak düzenler (62).

2.3.5.3. Karaciğerde İnsülin Direnci

İnsülinin karaciğer glukoz üretimi üzerindeki direkt etkisine dair kanıtlar, kas ve yağ dokuda insülin reseptörü bloke edilen ve karaciğerde normal insülin sinyalizasyonu olan fare modellerinden elde edilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransına rağmen bu modellerde diyabet gelişmemiş olup, aşikar diyabet için hepatik insülin direncinin gerekliliğine dikkat çekilmiştir (63). Karaciğerde insülin direncinde, artmış neoglukojenez ve/veya baskılanmış glukojenoliz ile beraber, karaciğerin glukoz alımında bozukluk söz konusudur (70). İnsülinin, glukoneojenik prekürsörler, serbest yağ asitleri ve glukagonu baskılayarak hepatik glukoz üretimini baskıladığı ve tip 2 diyabetlilerde açlık hiperglisemisi gelişiminin, hepatik glukoz üretimindeki artıştan kaynaklandığı bilinmektedir. Karaciğerde insülin etkisi engellenirse ağır bir glukoz intoleransı ve insülinin kan şekerini düşürücü etkisine karşı direnç gelecektir. Kronik hiperinsülinemi, karaciğerde IRS-2 ekspresyonunda azalma sonucunda artmış glukoneojenez ve trigliserid üretimine neden olur (64).

2.3.5.4. Beyinde İnsülin Direnci

Glukozun dolaşımdan serebral hücrelerin çoğuna geçişi GLUT-1'lerle olur ve insülinle bağımsızdır. GLUT-1'ler kan beyin bariyerinde mikrodamarlarda yerleşmiştir (58). Hipotalamus ve diğer bazı özel beyin bölgeleri, insüline duyarlı GLUT-4'leri eksprese ederler. Bunların harabiyeti, diyetle indüklenen insülin direnci ve gıda alımını arttırmıştır (62).

2.3.5.5. Beta Hücresinde İnsülin Direnci

Periferik insülin direnci, metabolik sendromda erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiyi belirleyen faktör beta hücresinin yeterliliğidir. Beta hücresinde bir

anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılacak ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında glukoz tolerans bozukluğu da başlar. Beta hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tip 2 diyabetteki benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (64).

2.3.5.6. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını *in vivo* olarak ölçmek için, OGTT ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. İlerleyen yıllarda radioimmunoassay (RIA) ile hassas c-peptid ve insülin ölçümleri, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesini sağlamıştır. Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metodlar şunlardır:

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. OGTT
4. Glukozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)
5. Minimal Model ile sık örnekli iv glukoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

2.2.5.7. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Glukoz ve insülin (veya c-peptid) değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır. CIGMA, HECT ve sık örnekli iv glukoz tolerans testi ile korele sonuçlar bildirilmiştir (65).
$$HOMA-IR = \frac{Açlık\ glukozu\ (mmol/L) \times Açlık\ insülini\ (mU/ml)}{22,5}$$

2.2.5.8. İnsülin Direnci, Yağ Asitleri Ve Lipid Metabolizması

İnsülin yağ dokuda lipolizi engelleyerek ve lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini sağlayarak anabolik etki gösterir. Plazmadaki serbest yağ asitleri temel olarak, siklik AMP bağımlı hormon sensitif lipaz etkisi ile yağ dokudan salınır.

Ayrıca lipoprotein lipaz etkisi ile dokudaki trigliseridlerden zengin lipoproteinlerin lipolizi ile de açığa çıkarlar. İnsülin hem antilipoliz, hem de lipoprotein lipazın stimülasyonunda önemlidir. İnsülin etkisinde en duyarlı yolak, yağ dokuda lipolizin engellenmesidir (66). İnsülin yüksek glukoz düzeyinde lipogenez de uyarır. İnsülin direncinde dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyi artar ve periferde yağ asidi klirensi azalır (70). İnsülinin serbest yağ asitleri üzerindeki baskılayıcı etkisi, obez, insülin dirençli kişilerde ve tip 2 DM’de bozulmuştur (62). Serbest yağ asitlerinin artması, insülinin antilipolitik etkisini engelleyerek lipolize katkıda bulunur (66).

Serbest yağ asidi düzeyindeki artışların, periferik dokular ve karaciğerde önemli sonuçları vardır. Periferik dokularda serbest yağ asitleri, glukoz alımı ve kullanımını engelleyerek hiperglisemiye neden olur (67). Santral adipositler insülinin antilipolitik etkilerine daha dirençli olduklarından, karaciğere sunulan serbest yağ asitlerinde artış olur (60). Serbest yağ asitleri karaciğerde okside edilerek glukoneogenez ve trigliserid yapımı için substrat teşkil ederler (67). İnsülinin glukoneogenez azaltıcı etkisi, kısmen de olsa dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyini azaltmasından kaynaklanır (60). Yalnızca obezite veya Tip 2 DM için değil, her türlü insülin direncinde lipoprotein seviyeleri olumsuz etkilenir. İnsülin direnci ile beraber artmış ve non-adipoz dokulara yönelmiş serbest yağ asitleri nedeniyle, trigliserid sentezi ve karaciğerden serbestleşen VLDL-C miktarı artar (66). VLDL-C iki ayrı metabolik olayda kullanılarak, HDL-C seviyesinin düşmesine ve küçük, yoğun LDL-C parçacıklarının oluşmasına neden olur. HDL-C içindeki kolesterol esterleri VLDL-C’ye, VLDL-C içindeki trigliseridler de HDL-C’e taşınır (68).Yapısındaki trigliserid artan HDL-C, hepatik lipaz ile parçalanır ve düzeyi düşer (69).Özellikle azalan HDL 2-C’dir (68). İnsülin direncinde LDL kolesterol düzeyleri genellikle artmaz. Ancak yapısında değişiklik olur. LDL-C içindeki kolesterol esterleri VLDL-C’ye, VLDL-C içindeki trigliseridler de LDL-C’ye taşınır. Lipoprotein veya hepatik lipaz ile bu trigliseridler parçalanınca küçük, yoğun LDL-C partikülleri oluşur. İnsülin direnci

varlığında hepatik lipaz aktivitesinin bu şekilde artması, hem HDL-C, hem de LDL-C'den lipidlerin ayrılmasına ve daha küçük, yoğun partiküllerin oluşmasına neden olur. Küçük, yoğun LDL, endotele daha toksik, oksidasyona daha duyarlı, glukozaminoglikanlara daha kolay yapışıp, endotel bazal membranından daha kolay geçtiği için daha aterojeniktir (66). Sonuç olarak insülin direncinde, trigliserid, LDL-C ve apo-B düzeyleri artarken, HDL-2C ve Apo-A1 düzeyleri azalır ve ektopik yağ depolanması oluşur. İnsülin direnci, hipertiglisideremi, düşük HDL2-C ve küçük, yoğun LDL partiküllerin varlığıyla tanımlanan aterojenik lipoprotein fenotipine neden olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır (70).

2.4. METABOLİK SENDROM

2.4.1. Tanım

Metabolik sendrom (MetS), sendrom X ve insülin rezistans sendromu olarak da bilinen, kardiyovasküler hastalık riskinin artışıyla ilişkili bir grup metabolik bozukluğun topluluğudur. Bu metabolik bozukluklar; glukoz intoleransı (Tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur (70). MetS kavramı en azından 80 yıldır mevcuttur. 1988'de Reaven bu kliniği, sendrom X olarak tanımlamış ve her bir bileşeni kardiyovasküler hastalık ile ilişkili bulmuştur (71).

Son 20 yılda, obezite ve diyabet prevalansındaki global artışla yakından ilişkili olarak MetS hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir (72). Dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmeye başlayan bu konu ile ilgili olarak, birçok topluluk farklı tanımlamalar oluşturmuştur. 1998'de WHO, diyabet, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertriglisideremi ve/veya düşük HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunmasını metabolik sendrom olarak tanımlamıştır (73). Obezite için BKİ veya bel/kalça oranı önerilmiştir (Tablo1). İnsülin direncini değerlendirmede, öglisemik klemp tekniği kullanılmışsa da, günümüzde açlık hiperinsülinemisi (15 mIU/L) veya HOMA indeksi alternatif olarak kullanılmaktadır (74).

WHO kriterlerinin klinik uygulama için yeterince basit ve pratik olmaması nedeniyle zamanla bazı değişiklikler önerilmiştir. Avrupa İnsülin Direnci Çalışma

Grubu'nun (European Group for the Study of Insulin Resistance; EGIR) 1999'daki tanımlaması, insülin direncini temel unsur olarak alması açısından WHO tanımı ile benzerdir. Farklı olarak, insülin direnci için açlık insülin düzeyi ölçümünü yeterli kabul eder (66,75). 2001'deki Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; NCEP-ATP III) raporunda ise, insülin direncine MetS tanımında yer verilmemiştir (Tablo 1)(76). ATP III OGGT'yi gerekli görmemesi ve açlık kan şekeri temelde alması nedeniyle daha pratiktir. Bu tanımda eksik görülen nokta, insülin direnci olan hastaları kapsamamasıdır (70).

Tablo 5: Metabolik Sendrom Tanımları 1,3,4

DÜNYA SALIK ÖRGÜTÜ (WHO) 1999	ULUSAL KOLESTEROL EĞİTİM PROGRAMI, ERİŞKİN TEDAVİ PANEL III (NCEP ATP III) 2001	ULUSLAR ARASI DİYABET CEMİYETİ, 2005
Diyabet, bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber aşağıdakilerden 2 veya fazlası	Aşağıdakilerden 3 veya daha fazlasının bir arada olması	Santral obezite (Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm veya BKI>30 ile tanımlanmış) ve aşağıdakilerden en az 2'sinin
1. Obezite: BKİ>30kg/m ² veya B/K erkeklerde >0,9, kadınlarda >0,85	1. Santral obezite: BÇ; erkeklerde >102, kadınlarda >88	1. Hipertrigliseridemi ≥ 150 mg/dl) veya tedavi alıyor olmak
2. Dislipidemi: trigliserid>150mg/dl veya HDLC,kadınlarda <39mg/dl, erkeklerde <35mg/dl	2. Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)	2. Düşük HDL (erkeklerde<40 mg/dl, kadınlarda<50 mg/dl) veya spesifik tedavi alıyor olmak
3. Hipertansiyon: kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi alması	3. Düşük HDL kolesterol (erkeklerde<40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)	3. Hipertansiyon: kan basıncı $\geq 130/85$ veya anti-hipertansif tedavi alması
4. Mikroalbuminüri: albumin atılımı >2 g/dakika veya albumin/kreatinin oranı>30mg/g	4.Hipertansiyon: kan basıncı $\geq 135/85$ veya anti-hipertansif tedavi alması	4. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya tanı almış tip 2 diyabet.
	5. Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl	

Amerika Endokrinoloji Cemiyeti, hipertrigliseridemi, düşük HDL-C, hipertansiyon ve açlık veya OGGT sonrası kan şekeri yüksekliğini kilit faktörler olarak alıp, insülin direnci açığını kapatmaya çalışmışsa da, tanımda santral obeziteye yer verilmemiş olması eleştirilmiştir (70). Obezite, iskemik kalp hastalığı için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmişse de, obez kişiler risk yönünden belirgin farklılık gösterirler. Santral obezite, birbiriyle sinerjistik etki gösteren çok sayıda risk faktörünün birlikte bulunmasına neden olarak, obezitenin metabolik bozukluklara neden olan unsurudur. Tüm obezlerde kardiyovasküler risk artışı olmadığından, klinisyenler için önemli olan metabolik bozuklukları olan obezitenin tanınmasıdır (77).

Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF), 2005'te santral obeziteyi, metabolik sendrom patogenezindeki önemine dikkat çekerek tanımlamanın merkezine almıştır (Tablo1)(70). WHO obezite kriterlerinin Asya halkında pratik olmadığından yola çıkarak IDF sınıflamasında, obezite için etnik farklılıklar göz önünde bulundurulmuştur (66).

2.4.2. Epidemiyoloji

Son 20-30 yılda yaşam tarzına bağlı olarak dünyada obezite sıklığında ciddi artış olması, MetS sıklığında bir patlamaya yol açmıştır. Bu artış beraberindeki kardiyovasküler hastalık riskiyle önemli bir sağlık sorunudur (66). MetS prevalansı, yaş ve etnik özelliklere göre değişir. Fransa'da 30-39 yaş grubunda < % 5,6 iken, 60-64 yaş grubunda % 17,5'e yükselmektedir (66). Amerika Birleşik Devletleri'nde, NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre MetS prevalansı genel popülasyonda % 22, 20-29 yaş grubunda % 7, 60-69 yaş grubunda % 44, 70 yaş üzerinde % 42 olarak bildirilmiştir (78). NHANES 1999-2000 verileri, sendromun sıklığının kadınlarda artışına işaret etmektedir (79). 1990'ların başında, Framingham Kalp Çalışmasına katılan, diyabet veya kardiyovasküler hastalığı olmayan 3323 kişide, başlangıçta metabolik sendrom prevalansı erkeklerde % 26,8, kadınlarda % 16,6 bulunmuştur. 8 yıllık takip sonrasında yaşa göre düzeltilmiş değerlerde, prevalansta erkeklerde % 56, kadınlarda % 47'lik artış saptanmıştır (80).

Ülkemizde 2004 yılı METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olup, kadınlarda MetS erkeklere göre daha fazladır (Kadınlarda % 41,1, erkeklerde % 28,8)(62). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında, ülkemizdeki erişkinlerde MetS, erkeklerin % 31'inde ve kadınların % 43'ünde görülmüştür. NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı, TEKHARF çalışmasında 1990 yılında % 24,4 iken, 10 yıl sonra % 36,2'ye yükselmiştir (77). TURDEP (Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi) çalışmasında erişkinlerimizin % 7,2'sinde diyabet, % 6,8'inde glukoz tolerans bozukluğu, % 22'sinde obezite saptanmıştır (82). Obezite MetS için majör risk faktörüdür. NHANES III'te MetS, normal kiloda olanların % 5'inde, kilolu olanların % 22'sinde, obezlerin ise % 60'ında saptanmıştır (83). Framingham Kalp Çalışması kohortunda, 16 yılda kiloda 2,25 kg veya daha fazla artış, MetS gelişme riskinde % 21-45'lik bir artışa neden olur (84). Bel çevresinin normalden fazla olmasının, tek başına 5 yıl içinde MetS gelişecek hastaları % 46 oranında belirleyebildiği bildirilmiştir (85).

2.4.3. Etiyoloji

MetS ortaya çıktığında en fazla insülin direnci ve obezite suçlanır. Obezite, insülin direncini her aşamasında artırır (70). Obezite MetS ortaya çıkmasını sağlayan temel bileşen olarak tanımlanabilir ise de, tüm obezlerin bozulmuş metabolik profil ve insülin direncine sahip olmadığı (86) ve yine normal kilolu kişilerde de insülin direnci olabildiği gösterilmiştir. Yağ doku artışı prematür ateroskleroz ile beraber, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkilidir (87).

Yağ dokunun lokalizasyonu bozulmuş metabolik tabloda önemlidir. Toplam vücut yaşı ne olursa olsun, viseral yağ doku fazlası olanlarda insülin direnci ve MetS riski fazladır (88). Viseral adipositler insülin dirençlidir. Bu, katekolamin ilişkili lipolizin artması ve insülin ilişkili anti-lipolizin azalması sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyinin yükselmesine neden olur. Portal ven yoluyla viseral dokudan karaciğere sunulan serbest yağ asidi miktarı arttığından, karaciğerde glikoz, trigliserid ve VLDL yapımı artar (89). Ek olarak santral obezite, lipoprotein lipaz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek, plazma lipid içeriğinin değişmesini sağlar.

Böylece karaciğerde insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz toleransı ve hipertrigliseridemi, düşük HDL ve LDL ile karakterize dislipidemiye neden olur (70).

Yağ doku sadece lipidlerin depolanma ve metabolizmasından sorumlu olmayıp endokrin fonksiyonları da olan bir organdır. Özellikle visceral yağ dokusu, parakrin ve otokrin aktiviteleri olan adipokin denilen bazı maddeler salgılar. Adipokinler, ateroskleroz ve MetS ile yakından ilişkili olan insülin direnci, inflamasyon, dislipidemi, hiperkoagulabilite ve endotel disfonksiyonuna neden olabilirler (70). Visceral yağ dokunun kendisi veya infiltre eden makrofajlar, TNF alfa ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlar (90). Kronik enflamasyonun insülin direnci patogenezinde önemli rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Birçok çalışma, proinflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanlarının, insülin direnci, insülin düzeyi, BKI, bel çevresi, trigliserid ve HDL düzeyleri gibi metabolik sendromun klinik özellikleri ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (57). TNF alfa ve interlökin-6'nın visceral obezlerde arttığı ve insülin direnciyle bağlantılı oldukları gösterilmiştir. TNF alfa, leptin ve interlökin-6 ekspresyonunu artırır, adiponektini inhibe eder. Ayrıca lipolizi uyarır, insülin sinyal basamaklarını etkileyerek, insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (70). IL-6, C-reaktif protein (CRP) yapımının da en güçlü uyarandır (91). CRP, miyokard enfaktüsü riski için belirleyici olduğu kabul edilen ve plazma düzeyi santral obezitesi olanlarda artan bir inflamatuvar belirteçtir (89).

Adipokinlerin en önemlilerinden biri olan adiponektin, anti-diyabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar aktivitelere sahiptir. Visceral obezitesi olanlarda adiponektin düzeyi düşüktür (70). Obez farelere adiponektin verilmesi, kas ve karaciğerdek itrigliserid miktarları ve insülin direncinde azalma sağlamıştır (55). Glukoz ve lipid hemostazında önemli rolü vardır. Adiponektin düzeyi ile CRP, fibrinojen düzeyleri, hipertansiyon ve endotel fonksiyonları ters orantılıdır (70). Bir diğer adipokin olan resistin de farelerde insülin direncine neden olur (91).

2.4.4. Metabolik Sendromda Sık Saptanan Durumlar

2.4.4.1. İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu, Diyabet

İnsülin direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. İnsülin direnci plazma glukoz düzeyleri normal iken de bulunabilir (92). İnsülin direnci, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini etkilemektedir. Diyabette görülen kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücrel ve metabolik mekanizmalar rol almaktadır.

Diyabetli bir hastada miyokard infarktüsü riski, diyabeti olmayan, miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrar miyokard infarktüsü geçirme riski ile benzer bulunmuştur (93). Bu nedenle ATP III kılavuzunda diabetes mellituslu hastalardaki kardiyovasküler risk, koroner arter hastalarındaki ile eşit kabul edilmiş ve diabetes mellitus bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. Bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm gelişme riski normal glukoz toleransı olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (94). Diyabetiklerde diğer metabolik sendrom faktörlerinin bir arada bulunması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için daha yüksek bir risk ifade eder (95).

Tablo 6: 2003 Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) Diyabet Tanı Kriterleri (96)

	AÇLIK KAN ŞEKERİ	OGGT 2. SAAT
NORMAL	<100 mg/dl	<140 mg/dl
BOZULMUŞ AÇLIK GLİSEMİSİ	100-125 mg/dl	---
BOZULUŞ GLUKOZ TOLERANSI	---	140-199 mg/dl
DİYABET	≥126 mg/dl	≥200 mg/dl.

ATP III kılavuzu MetS tanısı için tek başına açlık glukoz ölçümünü önermiş olsa da, glukoz tolerans testinin ve insülin duyarlılığı ölçümünün gerekliliği de hala tartışılmaktadır.

2.4.4.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon tanımlaması zaman içinde değişmiş, daha düşük değerler riskli kabul edilerek sınırlar aşağıya çekilmiştir. Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporunda (JNC VII) normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır (97). MetS kriteri olarak kanbasıncı sınırlarında kılavuzlar arasında da farklılık vardır. ATP III kılavuzunda kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90mmHg alt sınırdır (98). Esansiyel hipertansiyonu olanlarda sıklıkla insülin direnci vardır ve tersi de doğrudur (99). İnsülin sağlam endotelde, nitrik oksit (NO) yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direncinde, azalmış NO endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon olur (70). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sistem aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkilidir (100).

2.4.4.3. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel fonksiyon bozukluğu, vazokonstriktör ile vazodilatör, büyümeyi uyaran ile engelleyen, pro-aterojenik ile anti-aterojenik ve pro-koagulan ile anti-koagulan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir (92). Son yıllarda kardiyovasküler olayların patofizyolojisinde endotel fonksiyonlarının merkezi bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. Endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve yaygın dokularından biridir. Başlıca fonksiyonları, damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması ve damar duvarının biçimlenmesidir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine etki ile damar tonusunu düzenlerler. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin II ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler(101). Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk

faktörleri ile oluşan oksidatif stress, endotel fonksiyon bozukluğu ve damarda inflamasyona yol açar. Vazodilatör etkili NO düzeyi düşer, oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik araçlar aktifleşir ve vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patofizyolojik olaylar başlatılmış olur(102). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin ve TNFalfa, IL-1 gibi inflamatuvar araçların artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar. Tip 2 diyabetli kişilerin birinci derece akrabalarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Yine endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olan mikroalbuminüri de kardiovasküler hastalık için bir morbidite göstergesidir(101).

2.4.4.4. Proinflamatuvar Durum

Metabolik sendromlu kişilerde, sıklıkla, sitokinler (örn. TNF alfa, IL-6) ve akut faz Reaktanlarında (örn. CRP, fibrinojen) yükselme ile gösterilen proinflamatuvar bir durum bulunmaktadır(66). Serumda akut faz reaktanı olarak bulunan CRP'nin, özellikle kadınlarda, metabolik sendromun diğer bileşenleri ile güçlü şekilde ilişkili ve kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(103).

2.4.4.5. Protrombotik Durum

Metabolik sendromu olan hastalarda aterosklerozun hızlanmasında muhtemel mekanizmalarından biri de koagülasyon artışıdır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombusün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) salınımı azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve t-PA ve u-PA (ürokinaz plazminojen aktivatörü)'nü inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri ise artar. PAI-1 artışı, düz kas hücrelerinin fibröz kapsülü oluşturmak üzere neointimaya göçünü engeller. Sonuç olarak, ateroskleroz plağında yumuşak lipid çekirdeği saran fibröz kapsül zayıflayacağından plağın yırtılması kolaylaşır(104). Yüksek PAI-1 düzeyleri, dislipidemi, hipertansiyon ve

hiperinsülinemi ile de ilişkili olup, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa işaret eder(105).

2.4.4.6. Polikistik Over Sendromu

1935 yılında Dr. Stein ve Dr. Leventhal tarafından, polikistik overler, amenorea, hirsutizm ve obezitenin birlikteliği olarak tanımlanan polikistik over sendromu (PKOS), yaklaşık % 5-10 prevalansı ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Klinik bulgular, akne veya hirsutizm gibi hiperandrojenizm semptomları, oligo veya amenoredir. Kesin tanıda, sekonder nedenler (hiperprolaktinemi, hipotiroidi, konjenital adrenal hiperplazi, over ve adrenallerin hormon salgılayan tümörleri) ekarte edilmelidir(106). Polikistik over sendromunun patogenezinde anahtar rolü, hiperinsülinemi ile beraber olan insülin direnci ve overlerde lüteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı oynuyor gibi görünmektedir. Hastaların yaklaşık % 50'si obezdir (özellikle santral obezite) ve % 50-60'ında insülin direnci vardır(55). Yaşları 14-44 arasında değişen 254 hastalık bir çalışmada, PKOS'lu hastaların % 31,1'inde bozulmuş glikoz toleransı, % 7,5'inde diyabet saptanmıştır(107).İnsülin direnci sıklıkla obezite ile ilişkili olmakla beraber, normal kilolu hastalarda da olabilir. PKOS'lu hastalarda, dislipidemik tablo ve bozulmuş fibrinolitik aktivite gösterilmiştir. Risk faktörlerinin prevalansındaki artıştan dolayı, PKOS'lu hastalarda aterosklerozun arttığı ve miyokard enfarktüsü riskinin 7 kat fazla olduğu bildirilmiştir(108).

2.4.4.7. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAYKH, diğer insülin direnci sendromlarında olduğu gibi, obezite, hipertrigliseridemi, diyabet ve hipertansiyon ile yakından ilişkilidir. Farklı popülasyonlarda % 10-24 oranında görülür.⁷ Diyabet, BKİ'den bağımsız olarak, NASH görülme sıklık ve ağırlığını artırır. Tedavi, obezite ve insülin direncine yöneliktir(110).

2.4.5. Metabolik Sendromun Klinik Yönetimi

2.4.5.1. Yönetimde Amaçlar

Öncelikli amaç; klinik olarak aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riskini azaltmaktır. Tedavi, istenenin üzerinde olan LDL-C düzeyi, hipertansiyon ve diyabete yöneliktir. Tip 2 diyabeti olmayan metabolik sendromlu hastalarda, tip 2 diyabetin önlenmesi diğer bir önemli amaçtır. Tanı almış diyabeti olan hastalarda yönetim, kardiyovasküler hastalık açısından yüksek olan riski azaltmayı hedef alır. Metabolik sendrom yönetiminde esas olan, obezite, insülin direnci, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet gibi altta yatan risk faktörlerinin, yaşam tarzı değişiklikleri ile düzenlenmesidir. Mutlak risk yeterince yüksek ise ilaç tedavisine geçilmelidir. İlaçlı tedavide öncelik, LDL düzeyleri, hipertansiyon ve kan şekere yöneliktir(111).

2.4.5.2. Metabolik Sendromda Risk Değerlendirmesi

2.4.5.2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz damar duvarının ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerin ve orta, büyük musküler arterlerin hastalığıdır. Arter yatağını düzenli bir şekilde tutmaz, fokal olma eğilimindedir.⁹⁰ Obezite, insülin direnci ve diyabette sık gözlenen endotel fonksiyon bozukluğunun, aterosklerozun bağlamasından, son evresi olan plak rüptürüne kadar her aşamasında önemli rolü vardır(113). Temelde santral obezite ve insülin direncinin neden olduğu proinflamatuvar ve protrombotik durum yanında, hipertansiyon kan şekeri yüksekliği ve aterojenik dislipidemi gibi diğer metabolik risk faktörleri de ASKH riskini arttırmaktadır. Birçok çalışma, metabolik sendromu olan orta yaşlı kişilerin, yakın gelecekte mutlak ASKH riskinin artmış olduğuna işaret eder. Ama uzun dönemdeki risk daha dikkat çekicidir. Yaşam boyu ASKH riskini artıran alevlendirici faktör, prematür tip 2 diyabet mellitus gelişme eğiliminin fazla olmasıdır. Öncelikli amaç, altta yatan risk faktörlerinin azaltılmasıdır(111).

2.4.5.2.2. Tip 2 Diyabet Mellitus

Diyabeti olan hastalarda, MetS'in diğer faktörlerinin birlikteliği, gelecekte ASKH gelişimi için daha yüksek risk ifade eder(95).Diğer metabolik risk faktörleriyle karşılaştırıldığında, bozulmuş açlık glisemisi (AKŞ:100-125 mg/dl),

diyabet açısından en büyük belirleyici güce sahiptir. Bozulmuş açlık glisemisi ve glikoz tolerans bozukluğu için Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından prediyabet terimi kullanılmıştır. Bazı otoriteler, MetS'i olan normoglisemik kişilere, glikoz tolerans bozukluğu veya gizli diyabeti saptamak için OGGT yapılmasını önermektedir. Glikoz tolerans bozukluğu, bozulmuş açlık glisemisinden daha fazla görülür ve diyabet için artmış riske sahip bireyleri açığa çıkarır. Rutin uygulamada OGGT ihtiyacını azaltmak için ADA, yakın zamanda, bozulmuş açlık glisemisi için eşik değeri 110 mg/dl'den 100 mg/dl'ye çekmiştir. Yoğun yaşam tarzı değişiklikleri, bozulmuş açlık glisemisi veya glikoz intoleransı olan bireylerde aşikar diyabet gelişimini geciktirecektir(111).

2.4.5.3. Metabolik Sendromda Risk Faktörlerinin Yönetimi

2.4.5.3.1. Abdominal Obezite

Kalori alımının azaltılması ve egzersiz ile kilo verilmesi yanında, bunun idame ettirilmesi, abdominal obezite ve MetS'i olan hastalarda öncelikli tedavi yaklaşımıdır. Amaç, 6-12 ayda, başlangıç kilosunun % 7-10'u kadar kilo kaybının sağlanmasıdır. Bu günlük kalori alımının 500-1000 kalori azaltılmasını gerektirir. Yüksek riskli, seçilmiş hastalarda, ilk tedavi seçenekleri olmamakla beraber, kar-zarar hesabı göz önünde bulundurularak, ilaç veya cerrahi tedaviler düşünülebilir(111).

2.3.5.3.2. Fiziksel inaktivite

Fiziksel aktivitenin artırılması, kilo kaybına yardımcı olacağı gibi, metabolik risk faktörlerinde düzelme ve özellikle ASKH riskinde azalmaya yol açacaktır. Güncel yaklaşım, tempolu yürüyüş gibi egzersizlerin, tercihen her gün, 30-60 dakika yapılmasıdır(111)

2.4.5.3.3. Aterojenik veya Diyabetojenik Diyetler

Kilo kaybı ve günlük kalori alımının azaltılması yanında, diyet, doymuş yağ, basit şekerler, tuz ve kolesterolden fakir, sebze, meyve ve tam tahıllardan zengin olmalıdır. Yüksek karbohidrat alımı dislipidemiye arttırabilir. ATP III, günlük kalorinin % 25-35'inin yaşlardan sağlanmasını önermektedir. Yaş içeriği % 35'i

geçerse LDL'yi korumak için gereken düşük doymuş yağ alımını sürdürmek zor olmakta, % 25'in altına düşerse de, trigliseridler yükselip, HDL düşebilmektedir. Bu nedenle çok düşük yağ içeren diyetler, MetS olan hastalarda aterojenik dislipidemiye alevlendirebilir(111).

2.4.5.3.4. Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, anormal trigliserid ve apo-B düzeyleri, küçük LDL partikülleri ve düşük HDL den oluşmaktadır. ATP III'e göre aterojenik dislipidemi, normal LDL hedefine erişildikten sonra lipid düşürücü tedavi için bir hedef haline gelebilmektedir. Yani, yüksek LDL MetS olanlarda tedavinin birinci hedefidir. Aterojenik dislipidemisi olup, trigliserid 200mg/dl olan hastalarda, HDL dışı kolesterol (non-HDL-C), LDL düzeyi normale eriştikten sonra diğer bir tedavi hedefi olmaktadır. Bir diğer ikincil hedef yüksek LDL'deki proteinin % 95'ini oluşturan apo-B'dir(111). Bazı yazarlar, toplam apo-B'yi lipid düşürücü tedavinin hedefi olarak non-HDL-C'ye daha üstün tutarlar(114). ATP III, LDL den sonra ikincil hedef olarak, apo-B'den ziyade non-HDL-C üzerinde durmaktadır(115).

2.4.5.3.5. Kan Basıncı Kontrolü

Hipertansif hastalarda, diyabet veya kronik böbrek hastalığı yokluğunda, tedavide amaç, kan basıncının <140/90 mmHg olması iken, diyabet veya kronik böbrek hastalığı varlığında hedef <130/80 mmHg'dir(116). Kan basıncındaki hafif yükseklikler, kilo kontrolü, fiziksel aktivitenin artırılması, tuz alımının azaltılması ve diyet gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol edilebilir. Bunlar yetersiz ise anti-hipertansif tedaviye geçilir. Bazı araştırmacılar, MetS olanlarda, özellikle tip 2 DM ya da kronik renal hastalık varlığında, hipertansiyonda birinci basamak tedavi olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, bunları tolere edemeyen hastalarda ise anjiyotensin reseptör blokerlerini (ARB) önermektedir. ACE inhibitörleri veya ARB ile renin anjiyotensin sisteminin inhibisyonu diyabetin ortaya çıkma riskini düşürebilir(111). Diüretikler kardiyovasküler olayların riskini düşürseler de, ALLHAT çalışması, bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı bulunan hastalarda diüretik kullanımının tip 2 DM gelişimi riskini arttırabileceğini ortaya koymuştur. Hipertansiyon alanındaki birçok araştırmacı,

düşük doz diüretiklerin olası yararlarının, arttırdığı bu riskten daha fazla olduğuna inanmaktadır(111).

2.4.5.3.6. Yüksek Kan Şekeri

Bozulmuş açlık glisemisi veya glikoz tolerans bozukluğu olan metabolik sendromlu hastalarda, kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin artırılması tip 2 diyabet gelişimini geciktirebilir(111).Tip 2 diyabetli hastalarda, dislipidemi ve hipertansiyon tedavisi yanında, mikro ve makrovasküler komplikasyonların azaltılması için, hemoglobin A1C değerinin<% 7 olması hedeflenmelidir(118).

2.4.5.3.7. Protrombotik ve Proinflamatuvar Durumlar

MetS olanlarda görülen protrombotik durum için en uygun yaklaşım, kontraendike olmadığı durumlarda, kanıtlanmış ASKH'sı olan veya ASKH açısından yüksek riskli olan hastalarda düşük doz aspirin kullanılmasıdır. MetS olanlarda sık gözlenen ve tespit edilebilen başka bir neden olmaksızın, CRP>3 mg/dl olması şeklinde tanımlanabilen proinflamatuvar durumda, statin, nikotinic asit, fibrat, ACE inhibitörleri ve thiazolidinedion gibi birçok ilacın etkili bildirilmiş olsa da önerilen bir tedavi yoktur(111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

1.Hasta populasyonu:

Bu prospektif klinik çalışmaya Mayıs 2009- Aralık 2011 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye, Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi Kliniklerine başvuran ve tanı konulan 30 mide kanserli, 29 kolon kanserli toplam 59 hasta dahil edildi. Hiçbir gastrointestinal yakınması ve bilinen kronik hastalığı olmayan sağlıklı 30 birey kontrol grubu olarak seçildi. Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler uygulandı.

Çalışmaya alınma kriteri:

1. Endoskopik ve histopatolojik olarak ilk kez gastrointestinal tümör tanısı almış hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınmama ve çalışma dışı kalma kriterleri:

1. Radyoterapi tedavisi alan hastalar
2. Kemoterapi tedavisi alan hastalar
3. Siroz tanısı almış hastalar
4. Akut viral hepatit geçiriyor olan hastalar
5. Mide veya kolon operasyonu geçirmiş hastalar
6. İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olan hastalar
7. Mide veya kolon kanseri dışında kanser saptanan hastalar

Çalışma tarihleri arasında Dahiliye, Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi kliniklerine başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan, mide kanserli 30 (20 erkek, 10 kadın), kolon kanserli 29 (16 erkek, 15kadın) hasta ve 30 sağlıklı birey (16 erkek, 14 kadın) ayrıntılı öykü alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, mesleki geçmişleri, alışkanlıkları, bilinen kronik hastalık öyküsü, ailede malignite varlığı, kullandıkları ilaçlar sorgulandı ve kaydedildi. Hastaların yapılan endoskopik, biyokimyasal, radyolojik ve patolojik sonuçları incelenip, karaciğer metastazı yapmış ve yapmamış olguların sonuçları ayrı ayrı kaydedildi. Hastalar çalışma süresince 1 kez değerlendirildi.

2.Laboratuar yöntemleri:

Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji, Genel Cerrahi ve Dahiliye kliniklerinde anemi nedeniyle yatırılarak tetkik edilen hastaların biokimya tetkikleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında, Roche marka E170 ECL model cihazla, Chemiluminesans yöntemiyle serumda ölçüldü. Sonuçlar sayısal değer olarak verildi.

3.İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, Frekans, Yüzde) yanı sıra, Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi (One way Anova) ve çok yönlü varyansa analizi (Univariate Anova) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin yönünün ve şiddetinin yorumlanmasında Korelasyon analizi kullanılmıştır.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi

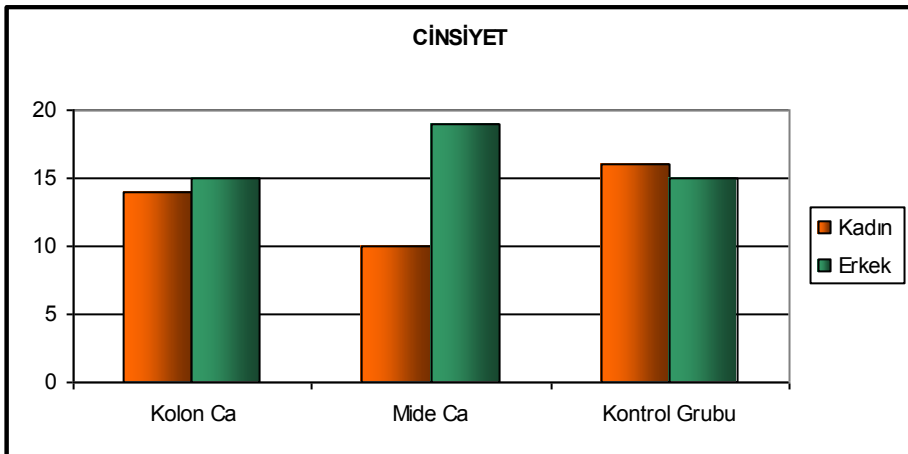
4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 37 ile 86 arasında değişen 49'u erkek(% 51), 40' ı kadın(% 49) olmak üzere toplam 89 hasta ve sağlıklı birey dahil edilmiştir. (tablo 7)

Tablo 7: gruplara göre cinsiyet dağılımları

Hastalık		N	%
Mide Ca	Kadın	10	%34,5
	Erkek	19	%65,5
	Toplam	29	%100,0
Kolon Ca	Kadın	14	%48,3
	Erkek	15	%51,7
	Total	29	%100,0
Kontrol grubu	Kadın	16	%51,6
	Erkek	15	%48,4
	Total	31	%100,0

Şekil 1: Kolon Ca ve Mide Ca'da Cinsiyet



Tablo 8: Mide Ca frekansları

	Ortalama	Standart Sapma	Median	Mod	Minimum	Maximum
Yaş	66,21	12,949	68	48	41	85
Ca19.9	851,17	2055,43	21,3	0,6	0,6	10000
Cea	18,68	60,96	3,56	0,47	0,47	328
Boy	1,66	0,08	1,67	1,68	1,39	1,85
Kilo	65,79	11,37	66	60	44	90
Bmi	23,84	4	23,50	21,26	17,53	35,16
Tkol	163,62	44,95	153	153	96	250
Ldl	110,03	39,47	107	60	54	202
Ürikasit	5,31	1,80	5,15	3,90	2,15	9,6
Bel çevresi	87,93	9,68	88	88	74	122
Trig	126,83	52,77	113	97	40	258
Hdl	38,31	14,59	36	36	15	84
Akş	104,59	38,42	95	87	38	233
İnsülin	10,59	14,39	4,53	0,65	0,65	55
Homa-Ir	2,53	3,6	1,06	1,06	0,1	16,44

Tablo 9: Kolon Ca frekansları

	Ortalama	Standart Sapma	Median	Mod	Minimum	Maximum
Yaş	68,24	12,66	68	79	37	86
Ca19.9	295,0507	1113,97	9,5	0,6	0,6	5579
Cea	221,8754	798,62	2,58	0,2	0,2	4097
Boy	1,6148	0,06	1,62	1,65	1,5	1,75
Kilo	73,10	11,62	73	65	49	95
Bmi	27,9704	3,85	27,63	21,78	21,78	39,04
Tkol	185,28	60,21	173	181	97	325
Ldl	125,31	45,72	111	107	64	247
Ürikasit	5,9332	2,56	5,4	4,9	2,40	14,30
Bel çevresi	99,14	13,06	96	84	78	126
Trig	122,93	52,07	116	94	29	276
Hdl	40,59	11,06	40	36	21	63
Akş	114,00	29,56	112	113	73	193
İnsülin	13,0038	10,86	10,49	1,09	1,06	41,57
Homa-Ir	3,6993	3,38	2,36	0,23	0,23	14,16

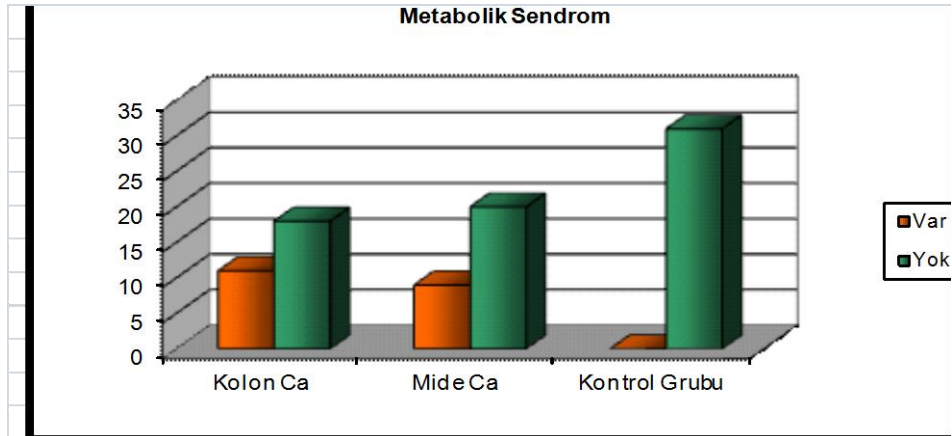
Tablo 10: Kontrol grubu frekansları

	Ortalama	Standart Sapma	Median	Mod	Minimum	Maximum
Bel çevresi	65,58	9,47	65	64	49	85
Trig	79,16	5,13	78	75	72	88
Hdl	54,45	6,6	54	48	42	68

Çalışmaya dahil edilen hastaların 27 sinde (% 30) metabolik sendrom mevcuttur.(tablo 11)

Tablo 11: Kolon Ca ve Mide Ca'da Metabolik Sendrom

Hastalık		N	%
Mide ca	Yok	20	%69,0
	Var	9	%31,0
	Toplam	29	%100,0
Kolon ca	Yok	11	%37,9
	Var	18	%62,1
	Toplam	29	%100,0
Kontrol grubu	Yok	31	%100,0



Şekil 2: Kolon Ca ve Mide Ca'da Metabolik Sendrom

Kolon ca hastalarında mide ca hastalarına oranla metabolik sendrom görülme sıklığının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle hastalıkla metabolik sendrom arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir ($p<0,05$).

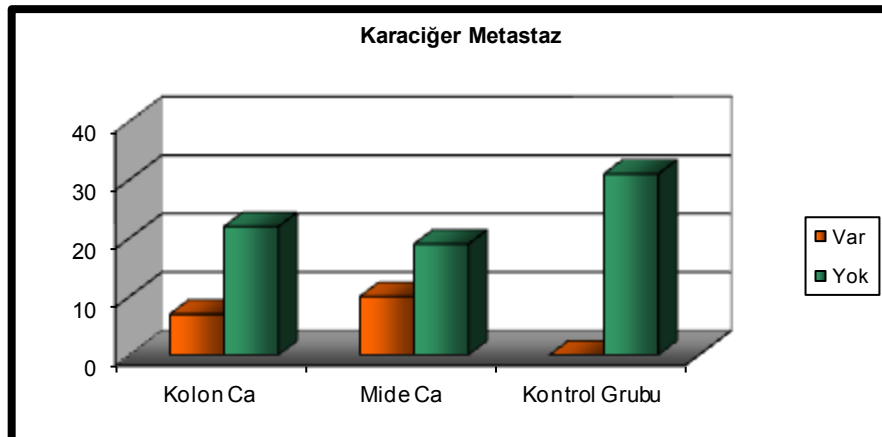
Ki-kare testi

	<i>Sig.</i>
<i>Ki -kare</i>	0,018
<i>Df</i>	1

Çalışmaya katılan hastaların 17'sinde(%19) karaciğer metastaz mevcuttur.(tablo 12)

Tablo 12: Kolon Ca ve Mide Ca'da Karaciğer Metastaz

Hastalık		N	%
Mide Ca	Yok	19	%65,5
	Var	10	%34,5
	Toplam	29	%100,0
Kolon Ca	Yok	22	%75,9
	Var	7	%24,1
	Toplam	29	%100,0
Kontrol grubu	Yok	31	%100,0



Şekil 3: Kolon Ca ve Mide Ca'da Karaciğer Metastazı

Kolon ca hastaları ile mide ca hastalarında kc metastaz görülme sıklığının farklılık göstermediği gözlenmiştir. Buradan hareketle hastalıkla kc metastaz arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir ($p>0,05$).

Ki-kare testi

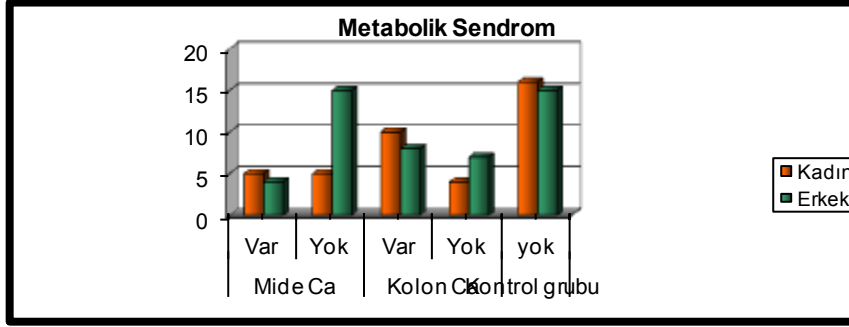
	<i>Sig.</i>
<i>Ki -kare</i>	0,387
<i>Df</i>	1

Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu) cinsiyete göre metabolik sendrom dağılımları tablo 13'de belirtilmiştir.

Tablo 13:

Hastalık				Cinsiyet		TOPLAM
				Kadın	Erkek	
Mide ca	Metabolik Sendrom	Yok	N	5	15	20
			%	50,0%	78,9%	69,0%
		Var	N	5	4	9
			%	50,0%	21,1%	31,0%
	Toplam		N	10	19	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kolon ca	Metabolik Sendrom	Yok	N	4	7	11
			%	28,6%	46,7%	37,9%
		Var	N	10	8	18
			%	71,4%	53,3%	62,1%
	Total		N	14	15	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kontrol grubu	Metabolik Sendrom	Yok	N	16	15	31
			%	100,0%	100,0%	100,0%
	Total		N	16	15	31

Şekil 4: Şekil 3: Kolon Ca ve Mide Ca'da Metabolik Sendromun Cinsiyete Göre Dağılımı

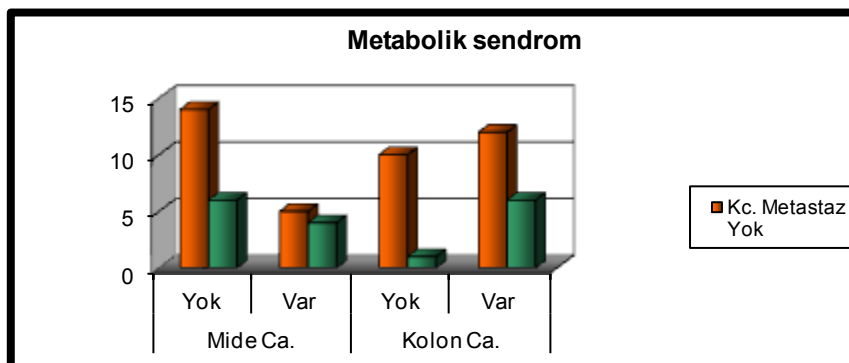


Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu), kc metastazı olup olmamasına göre metabolik sendrom dağılımları tablo 14'de belirtilmiştir.

Tablo 14: Kolon Ca ve Mide Ca'da MetS Olanlarda Karaciğer Metastazı

Hastalık				Kc .met.		TOPLAM	
				Yok	Var		
Mide ca	Metabolik sendrom	Yok	N	14	6	20	
			%	73,7%	60,0%	69,0%	
		Var	N	5	4	9	
			%	26,3%	40,0%	31,0%	
	Toplam			N	19	10	29
				%	100,0%	100,0%	100,0%
Kolon ca	Metabolik sendrom	Yok	N	10	1	11	
			%	45,5%	14,3%	37,9%	
		Var	N	12	6	18	
			%	54,5%	85,7%	62,1%	
	Toplam			N	22	7	29
				%	100,0%	100,0%	100,0%

Şekil 5: Kolon Ca ve Mide Ca'da MetS Olanlarda Karaciğer Metastazı

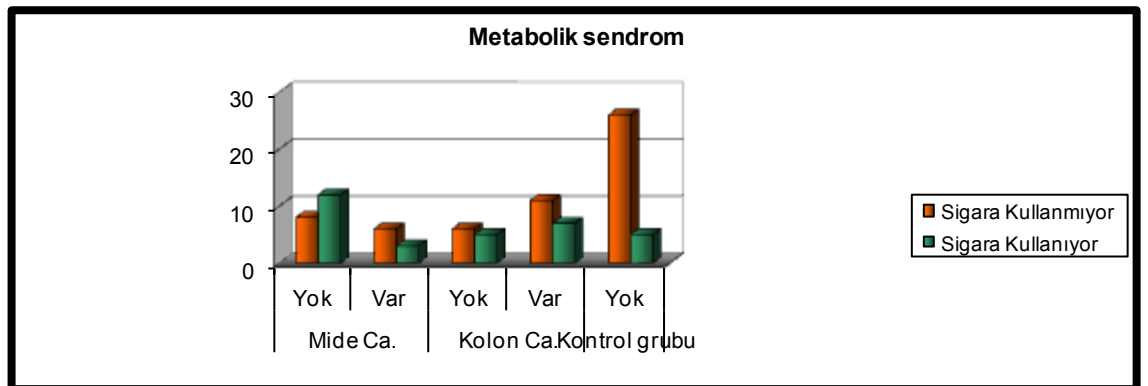


Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu), sigara kullanımına göre metabolik sendrom dağılımları tablo 15’de belirtilmiştir.

Tablo 15: Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu), sigara kullanımına göre metabolik sendrom dağılımları

Hastalık				Sigara		Toplam
				Kullanmıyor	Kullanıyor	
Mide ca	MetS	Yok	N	8	12	20
			%	57,1%	80,0%	69,0%
	Var	N	6	3	9	
		%	42,9%	20,0%	31,0%	
	Toplam		N	14	15	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kolon ca	MetS	Yok	N	6	5	11
			%	35,3%	41,7%	37,9%
	Var	N	11	7	18	
		%	64,7%	58,3%	62,1%	
	Toplam		N	17	12	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kontrol grubu	MetS	Yok	N	26	5	31
			%	100,0%	100,0%	100,0%
	Toplam		N	26	5	31
			%	100,0%	100,0%	100,0%

Şekil 6: Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu), sigara kullanımına göre metabolik sendrom dağılımları

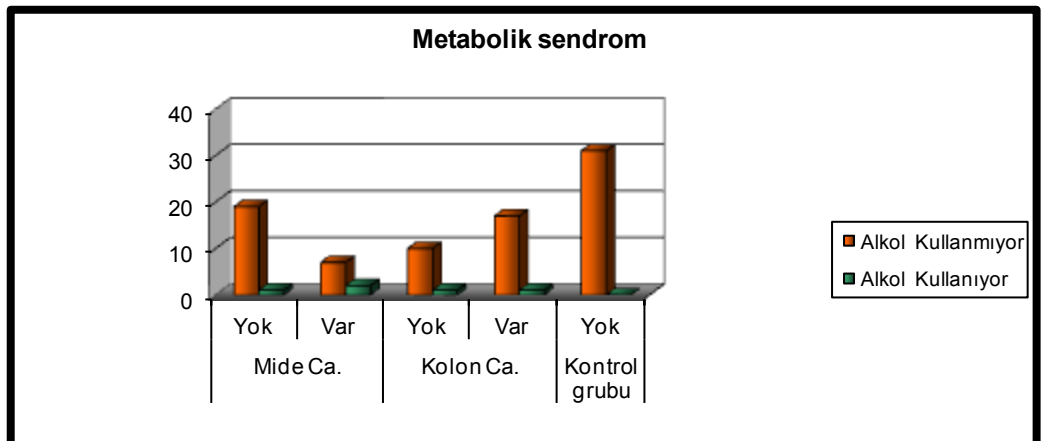


Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu),alkol kullanımına göre metabolik sendrom dağılımları tablo 16’da belirtilmiştir.

Tablo 16: Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu),alkol kullanımına göre metabolik sendrom dağılımları

Hastalık				Alkol		Toplam
				Kullanmıyor	Kullanıyor	
Mide ca	Metabolik sendrom	Yok	N	19	1	20
			%	73,1%	33,3%	69,0%
		Var	N	7	2	9
			%	26,9%	66,7%	31,0%
	Toplam		N	26	3	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kolon ca	Metabolik sendrom	Yok	N	10	1	11
			%	37,0%	50,0%	37,9%
		Var	N	17	1	18
			%	63,0%	50,0%	62,1%
	Toplam		N	27	2	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kontrol grubu	Metabolik sendrom	Yok	N	31		31
			%	100,0%		100,0%
	Toplam		N	31		31
			%	100,0%		100,0%

Şekil:7: Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu),alkol kullanımına göre metabolik sendrom dağılımları

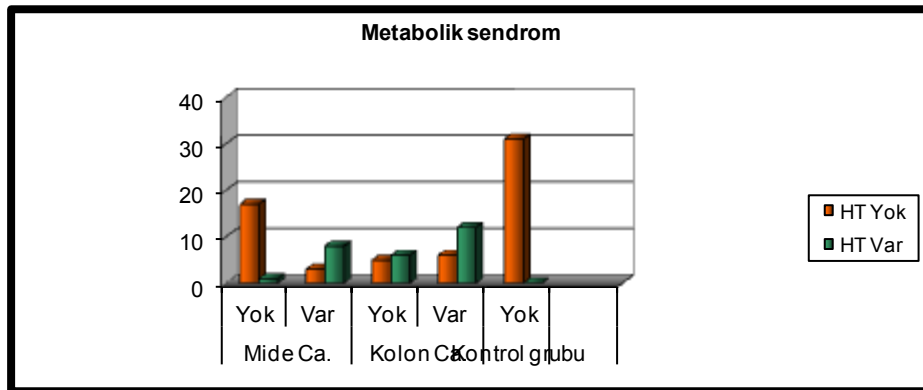


Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu),HT olup olmamasına göre metabolik sendrom dağılımları tablo 17’da belirtilmiştir.

Tablo 17: Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu),HT olup olmamasına göre metabolik sendrom dağılımları

Hastalık				HT		Toplam
				Yok	Var	
Mide ca	Metabolik sendrom	Yok	N	17	3	20
			%	94,4%	27,3%	69,0%
		Var	N	1	8	9
			%	5,6%	72,7%	31,0%
	Toplam		N	18	11	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kolon ca	Metabolik sendrom	Yok	N	5	6	11
			%	45,5%	33,3%	37,9%
		Var	N	6	12	18
			%	54,5%	66,7%	62,1%
	Toplam		N	11	18	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%
Kontrol grubu	Metabolik sendrom	Yok	N	31		31
			%	100,0%		100,0%
	Toplam		N	31		31
			%	100,0%		100,0%

Şekil 8: Farklı hastalık gruplarında (mide ca,kolon ca, kontrol grubu),HT olup olmamasına göre metabolik sendrom dağılımları



Farklı hastalık gruplarındaki (mide ca, kolon ca, kontrol grubu) katılımcılarda metabolik sendrom olup olmaması Homa-Ir değişkenine göre farklılık gösterir ($p<0,05$).

Mide ca hastalarının kc met olup olmamalarına göre Homa-Ir değerleri arasındaki farkın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir. Kolon ca hastalarının kc met olup olmamalarına göre Homa-Ir değerleri arasındaki farkın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir. (Tablo 18)

Tablo 18: Mide ve Kolon ca olanlarda karaciğer metastazına göre HOMA IR değerleri

Bağımsız değişken : Homa-Ir

			N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	P
Mide Ca	Kc met.	Yok	19	2,9763	3,86711	,88718	
		Var	10	1,7080	3,05592	,96637	
		Toplam	29	2,5390	3,60441	,66932	0,377
Kolon Ca	Kc met.	Yok	22	2,9518	2,38608	,50871	
		Var	7	6,0486	4,99509	1,88796	
			29	3,6993	3,38163	,62795	0,032
Hastalık							
*KC met.							0,032

** $p<0,05$*

Farklı hastalık gruplarındaki (mide ca, kolon ca, kontrol grubu) katılımcılarda metabolik sendrom olup olmaması bel çevresi değişkenine göre farklılık gösterir ($p<0,05$).

Mide ca hastalarının bel çevresi ölçüleri metabolik sendrom olup olmamasına göre farklılık gösterir ($p<0,05$)(Tablo 19) Mide ca hastalarının metabolik sendrom olup olmamalarına göre bel çevresi ölçüleri arasındaki farkın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir. Kolon ca hastalarının metabolik sendrom olup olmamalarına göre bel çevresi ölçüleri arasındaki farkın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir.

Tablo 19: Mide ve Kolon ca olanlarda Metabolik sendrom varlığına göre bel çevresi ölçümleri arasındaki fark

Bağımsız değişken: bel çevresi

			N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	P
Mide Ca	MetS	Yok	20	87,95	9,966	2,228	
		Var	9	87,89	9,623	3,208	
		Toplam	29	87,93	9,688	1,799	0,988
Kolon Ca	MetS	Yok	11	91,27	11,403	3,438	
		Var	18	103,94	11,830	2,788	
			29	99,14	13,060	2,425	0,009
Hastalık * metabolik sendrom							0,014

* $p<0,05$

İnsülin ve yaş arasında pozitif yönde zayıf bir doğrusal ilişki vardır ($r=0,274$). Yaş arttıkça insülin düzeyinin de arttığı söylenebilir.(tablo 20)

Tablo 20: Kontrol grubunda yaşa göre insülin düzeyleri

Kontrol değişkeni		insülin	yaş
Hastalık	İnsülin	Korelasyon	1,000
		Significance (2-tailed)	.
	Yaş	korelasyon	0,274
		Significance (2-tailed)	,039

*korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır

Mide ca grubu hastalarının insülin değerleri ve yaşları arasında pozitif yönde zayıf bir doğrusal ilişki vardır ($r=0,273$) Colon ca hastalarında insülin değerleri ve yaş arasında pozitif yönde zayıf bir doğrusal ilişki vardır ($r=0,281$)(tablo 21)

Tablo 21: Mide ve Kolon ca olanlarda yaşa göre insülin düzeyleri

Hastalık		Ortalama	Std. Sapma	r
mide ca	Yaş	66,2069	12,94874	
	insülin	10,5914	14,39752	
				0,273
kolon ca	Yaş	68,2414	12,66507	
	insülin	13,0038	10,86791	
				0,281

*korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır

Farklı hastalık gruplarında Homa-Ir değerleri ve yaş, ca19.9, cea, bmi, ürikasit, tkol, ldl, bel çevresi, trig, hdl ve akş arasında korelatif bir ilişki yoktur.

Farklı hastalık gruplarındaki (mide ca, kolon ca, kontrol grubu) katılımcılarda cinsiyete, tutulum bölgesine, sigara içip içmemesine, alkol kullanıp kullanmamasına ve hipertansiyonu olup olmamasına göre Homa-Ir değerleri arasındaki farkın $p>0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir.

Farklı hastalık gruplarında insülin değerleri ve ca19.9, cea, bmi, ürikasit, tkol, ldl, bel çevresi, trig, hdl ve akş değişkenleri arasında korelatif bir ilişki yoktur.

Farklı hastalık gruplarındaki (mide ca, kolon ca, kontrol grubu) katılımcılarda cinsiyete, tutulum bölgesine, sigara içip içmemesine, alkol kullanıp kullanmamasına, kc met olup olmamasına ve hipertansiyonu olup olmamasına göre Homa-Ir değerleri arasındaki farkın $p>0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir.

Farklı hastalık gruplarında (mide ca, kolon ca, kontrol grubu), metabolik sendrom olup olmamasına göre tutulum bölgesinin dağılımları tablo 22'de belirtilmiştir

Tablo 22 : Mide ca hastalarında metabolik sendroma göre tutulum bölgesinin dağılımları

Hastalık				Bölge				
				Kardia	Pilor	Antrum	Corpus	Toplam
Mide ca	Metabolik sendrom	Yok	N	9	2	3	6	20
			%	90,0%	33,3%	50,0%	85,7%	69,0%
		Var	N	1	4	3	1	9
			%	10,0%	66,7%	50,0%	14,3%	31,0%
	Toplam		N	10	6	6	7	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 23 : Kolon ca hastalarında metabolik sendroma göre tutulum bölgesinin dağılımları

Hastalık										
				Çekum	Çıkan kolon	Transvers kolon	İnen kolon	Sigmoid kolon	Rektum	Toplam
Kolon ca	MetS	Yok	N	0	4	0	0	4	3	11
			%	0%	44,4%	0%	0%	40,0%	60,0%	37,9%
	Var	N	1	5	1	3	6	2	18	
		%	100%	55,6%	100%	100%	60,0%	40,0%	62,1%	
	Toplam		N	1	9	1	3	10	5	29
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Farklı hastalık gruplarında (mide ca, kolon ca, kontrol grubu), metabolik sendrom olup olmasına göre tutulum bölgesinin dağılımları tablo 23’de belirtilmiştir. MetS varlığına göre tutulum bölgesi dağılımı yönünden anlamlı bir fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, insülin direnci temelinde ortaya çıkan, klinik tablosunda glukoz tolerans bozukluğu, diyabetes mellitus, santral obezite, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, proinflamatuvar ve protrombotik öğeleri bulunduran, prematür aterosklerozun yer aldığı, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ile ilişkili olan bir risk faktörü topluluğudur (5). Son 20 yılda, dünya genelinde, obezite ve diyabet prevalansındaki artışla yakından ilişkili olarak, metaboliksendromlu hasta sayısında ciddi artış gözlenmiştir(119). Tip 2 diyabet ve metabolik sendromun onkojenik etkileri ile ilgili her geçen gün daha fazla kanıt elde edilmektedir. Bu kanıtların arasında ilk sırada gelenler epidemiyolojik verilerdir. Farklı tümörler ve tip 2 diyabet/metaboliksendrom arasında cinsiyet, etnik köken ve coğrafya açısından nedensel bir ilişki bulunmaktadır. Sorumlu olduğu düşünülen patomekanizmalar obezite, sitokinler (adipoz dokudan aşırı miktarda salınır), sürekli ve postprandial hiperglisemi, hiperinsülinizm ve insülin direnci, proinsülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi diğer büyüme faktörleri, reaktif oksijen içeren maddeler, anjiyogenez, enflamasyon ve enflamatuvar sitokinlerin çoklu etkileridir. Hem peroksizom proliferasyonu tarafından aktive edilen reseptörler hem ubiquitin proteazom sisteminin, insülin direnci ile hücre proliferasyonu ve anjiyogenezini koordine etmede önemli rolleri olduğu kanıtlanmıştır. Metabolik Sendromdaki bu mekanizmalar ateroskleroz ve kanser için de risk faktörleridir. Ortaya çıkan bu yeni bilgi, yukarıda bahsedilen patolojik süreçlerin tedavisi ve önlenmesinde yeni bir çığır açabilir (6).

İnsülin direnci insanlarda görülen en tehlikeli iki grup hastalık için yaygın bir risk faktörüdür; bunlarkardiyovasküler hastalıklar ve malignitelerdir. İnsülin direnci sendromunun beş temel kriteri vardır: hiperglisemi, viseralobezite, yüksek serum trigliseridi, düşük HDL kolesterol düzeyi (dislipidemi) ve hipertansiyon. Bu kriterlerden her biri tek başına kanser için risk faktörüdür ve hepsinin bir arada bulunması çoklu risk anlamına gelir. Beta hücrelerinin artmış salgılama aktivitesi nedeniyle karaciğer, iskelet kasları ve yağ dokusunun insülin direnci reaktif hiperinsülinemiye yol açar. İnsülinin farklı metabolik etkileri vardır ve aynı zamanda bir büyüme faktörüdür. Diğer insülin benzeri büyüme faktörlerinin üretimi ve mitojenik aktivitesini artırır ve patolojik hücre proliferasyonuna yol açar. İnsülin

direncinin dengelenemediği fazda hiperglisemi ortaya çıkar, bu da çeşitli yollarla tümör oluşumuna neden olur. Artmış serum glukoz düzeyi, tümör hücrelerine DNA sentezlerini arttırmaları açısından avantaj sağlar. Serbest radikallerin salınımına yol açar, bu sayede DNA'da ve tamir mekanizmalarında rolü olan enzimlerde bozulma oluşur. Hiperglisemi protein yapılarının nonenzimatik glikasyonuna yol açar, glikasyona uğramış ürünler serbest radikaller, sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımını artırır. İnsülin direnci meme, pankreas, karaciğer, kolon, mesane, prostat ve oral kavite kanserleri için artmış risk faktörü demektir. Tip 2 diyabet belirtileri olmasa bile kısmen artmış açlık glukoz düzeyi de meme, mide ve kolon kanserleri için bir risk faktörü oluşturur. İnsülin direnci tümör büyümesini de artırır. Metabolik hastalığı olmayan kanser hastalarına kıyasla, hiperglisemi veya tip 2 diyabeti olan kanser hastalarında tümör nüksü, metastatik yayılım ve ölüm oranları daha yüksektir.

İnsülin direnci ve tümör gelişimi arasındaki ilişki, kanserin önlenmesi ve tedavisi konusunda yeni olanaklar ortaya koymaktadır. Sağlıklı diyet, fiziksel aktivite ve kilo verme insülin hassasiyetini artırır, hem kardiyovasküler hem de malignite riskini azaltır (7). Hiperinsülinemi de kolorektal kanser gelişimi için biyolojik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Distal kolon veya rektal adenomlara kıyasla proksimal lezyonlarda risk artışı daha belirgindir ve neredeyse sadece büyük lezyonlarda (5 mm çaplı) gözlenmiştir. Bu nedenle metabolik sendromun hem kolorektal kanserin, hem de kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabetin önlenmesinde önemli olduğu söylenebilir (8).

Son 10 yıl içerisinde toplanan büyük miktardaki epidemiyolojik veriler, kolon kanseri riskinin metabolik sendromlularda arttığına işaret etmektedir. Bu kanıt, kolon kanseri veya adenom riski ile, metabolik sendromun belirteçleri (obezite, abdominal yağ doku birikimi ve fiziksel inaktivite), bu sendromun klinik sonuçları (tip 2 diyabet ve hipertansiyon), metabolik sendrom tanımının plazma veya serum bileşenleri (hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve düşük HDL kolesterolü) ve metabolik sendromun altında yatan metabolik bozukluk olan hiperinsülinemi ve insülin direncinin belirteçleri (insülin C-peptid) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilmiştir. Bu ilişkilerin altında yatan mekanizma bilinmemektedir, ancak hiperinsülineminin, insülin benzeri büyüme faktörü-1'in

serbest veya yararlanılabilir konsantrasyonlarını arttırma üzerindeki etkisini içeriyor olabilir. İnsülin direncinin hangi yönlerinin kolon neoplazisi ile en yakından bağlantılı olduğunu daha iyi değerlendirmek amacıyla gelecekte yapılacak çalışmalar, insülin direnci, beta hücre azalması ve insülin yanıtının daha iyi yapılacak ölçümlerine dayanmalıdır (120).

Metabolik sendrom kolorektal adenom ile ilişkilidir. Metabolik sendrom bileşenlerinden olan Abdominal obezite, kolorektal adenom için önemli bir risk faktörüdür (121).

Bu çalışmada da mide kanseri olanların % 31' inde metabolik sendrom mevcutken kolon kanseri olanların % 62' sinde metabolik sendrom mevcuttu KRK olan grupta daha belirgin olmak üzere metabolik sendrom mevcuttu ($p<0,005$). Bu bulgu daha önceki çalışmalarla örtüşmekteydi.(121) Mide kanseri grubunda karaciğere metastaz yapan ve yapmayan olguların metabolik sendrom varlığı açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,197$).KRK'li grupta karaciğere metastaz yapmayan olguların %14.3'ünde metabolik sendrom mevcutken ,metastaz yapan olguların % 85.7 ' sinde metabolik sendrom mevcuttu.KRK'li grupta karaciğere metastaz yapan ve yapmayan olguların metabolik sendrom varlığı açısından arasında anlamlı farklılık saptandı.($p>0,005$).Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalarla örtüşmekteydi.(121)

Bu çalışmada farklı hastalık gruplarındaki (mide ca, kolon ca, kontrol grubu) katılımcılarda metabolik sendrom olup olmaması Homa-Ir değişkenine göre farklılık gösterir ($p<0,05$).

Mide ca hastalarının karaciğer metastazı olup olmamalarına göre Homa-Ir değerleri arasındaki farkın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı söylenebilir. KRK'li hastalarının kc met olup olmamalarına göre Homa-Ir değerleri arasındaki farkın $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir ($p=0,007$). Literatürde, bu durumu açıklayacak benzer yayına rastlanmadı. Buna karşın Giovannucci E.'nin yaptığı bir çalışmada ,kolon kanseri Riskinin metabolik sendromlularda arttığına işaret etmektedir. (119) Bu kanıt, kolon kanseri veya adenom riski ile,metabolik sendromun belirteçleri (obezite, abdominal yağ doku birikimi ve fiziksel inaktivite), bu sendromun klinik sonuçları (tip 2 iyabet ve hipertansiyon), metabolik sendrom tanımının plazma veya serum bileşenleri

(hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve düşük HDL kolesterolü) ve metabolik sendromun altında yatan metabolik bozukluk olan hiperinsülinemi ve insülin direncinin belirteçleri (insülin C-peptid) arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan elde edilmiştir. Bu ilişkilerin altında yatan mekanizma bilinmemektedir, ancak hiperinsülineminin, insülin benzeri büyüme faktörü-1'in serbest veya yararlanılabilir konsantrasyonlarını artırma üzerindeki etkisini içeriyor olabilir. (119).Bu çalışmada Giovannuci E.'nin yaptığı çalışmadaki sonuçlarla örtüşmektedir.



6. SONUÇ

Kolon kanseri hastalarında Mets sıklığı normal popülasyona göre daha yüksek tespit edildi. Bunun yanında, karaciğer metastazı olan ve olmayan tüm kolon kanseri olgularında insülin direnci anlamlı olarak daha yüksek saptandı.



7. KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's principles of internal medicine fifteenth Edition 2001 pp. 578-88
2. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Biology of Tumor Growth, Neoplasia In: Frederick J Schoen, editor. Robbin's Pathology fifth ed. W.B. Saunders, 1992; 7: 293-96.
3. Friedman SL, McQuaid K, Grendell J. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology, 2007 pp: 389-396.
4. Friedman SL, McQuaid K, Grendell J. Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology, 2007 pp: 420-421.
5. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. Pathologie Biologie, 2006;54:375-386.
6. Halmos T, Suba I. The metabolic syndrome and type-2 diabetes mellitus as conditions predisposing for malignant tumors Orv Hetil. 2008 Dec 21;149(51):2403-11.
7. Suba Z, Ujpál M. Correlations of insulin resistance and neoplasms. Magy Onkol. 2006;50(2):127-35. Epub 2006 Aug 4.
8. Morita T, Tabata S, Mineshita M, Mizoue T, Moore MA, Kono S The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. Asian Pac J Cancer Prev. 2005 Oct-Dec;6(4):485-9.
9. Newman E, Marcus SG, Potmesil M. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. J Gastrointest Surg 2002; 6: 212-23.
10. Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. Eur J Cancer 1999; 35: 371-9.
11. Boeing H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. J Cancer Res Clin Oncol 1991; 117: 133-43.
12. Mungan Z, Durakoglu Z ve ark. Peptik ülser, reflü özefajit ve özefagogastrik kanserlerin değişen sıklığı. Turk J Gastroenterol 1999; 10: 4-8
13. Tuncer M. Gastrik Karsinoma. Yan dal uzmanlık tezi. İstanbul 1993

14. Göksel S. Mide Kanserinde etyoloji, Patogenez ve patoloji. Topuz E, Aykan NF (edi) Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul. 1998 pp: 181–216
15. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol 2003 Jan; 56: 1-9.
16. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (edt). Cancer Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001 pp: 1092-126
17. Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or Cure. Surg Oncol 1997; 6: 111–24.
18. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 1993; 11: 1441-7.
19. Akdoğan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Sahin B, Yılmaz U(edi) . Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara. 2002 pp: 107–12.
20. Sökücü N, Topuz E, Acunas B. Mide kanserinin tanısı ve cerrahi tedavisi. Topuz E, Aykan NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji enstitüsü yayınları, İstanbul. 1998 pp: 217-29.
21. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. Cancer 2002; 94: 641-6.
22. Bates SE. Clinical application of serum tumor markers. Ann Intern Med 1991; 115: 623-9
23. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A. Clinical utility of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. Am J Surg 2001; 181: 16-9.
24. Haznedaroğlu S, Güllü H, Haznedaroğlu İ, ve ark. Gastrointestinal sistem kanserlerinde CEA ve CA 19-9 tümör belirleyicilerinin klinik ve tedavideki önemi. Acta Oncologica Turcica 1994; 27: 53-9.
25. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. Eur J Surg Oncol 1986; 12: 135-41

26. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209: 162-6.
27. Edwards BK, Howe HL, Ries L, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94: 2766-92.
28. Levin KE and Dozois RR. Epidemiology of large bowel cancer. *World J Surg* 1991; 15: 562-7.
29. Potter JD. Food and Cancer Prevention II: summary of the meeting. *Cancer Lett* 1997; 114: 337-8.
30. Thun MJ, Namboodiri MM and Heath CD. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593-6.
31. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
32. Hawk ET, Limburg PJ and Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 905-41.
33. Heald RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 172-4.
34. Burt RW, DiSario JA and Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46: 371-9.
35. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*, 1993; 104: 1535-49.
36. Shike M, Winawer SJ, Grenwald PH, et al. Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 377-85.
37. Levin B. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 1723-6.
38. Davidson LA, Lupton JR, et al. Dietary fat and fiber alter rat colonic protein kinase C isozyme expression. *J Nutr* 1995; 125: 49-56.
39. Ekobom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-33.

40. Özden A, Şahin B, Yılmaz U. Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı. Fersa Matbaacılık. 2002 pp: 847-61.
41. Koenuma M, Yamori T and Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. Jpn J Cancer Res 1989; 80: 51-8.
42. Ma J, Pollak MN, Giovannuci E, et al. Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2052-5
43. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1888-96.
44. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richard T, et al. Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clin Endocrinology. 1997; 47: 17-22.
45. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, et al. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. Br J Cancer 2001; 85: 357-61.
46. Ulvik A, Evensen ET, Lien EA, et al. Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. Am J Med Genet 2001; 101: 246-54.
47. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet 2003; 361: 1496-501.
48. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements and colorectal adenomas. Polyp Prevention Study Group. Ann N Y Acad Sci 1999; 889: 138-45.
49. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med 1995; 333: 609-14.
50. Konishi F and Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. J Clin Pathol 1982; 35: 830-41.
51. Bacon HE and Eisenberg SW. Papillary adenoma or villous tumor of the rectum and colon. Ann Surg 1971; 174: 1002-8.

52. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812-5.
53. Gazelle GS. Staging of colon carcinoma using water enema CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 87-91.
54. Lavery IC. Treatment of colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 535-69.
55. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 2004: 660-666.
56. Henquin JC. Cell Biology of Insulin Secretion. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:83-102.
57. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006;20:665-679.
58. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *The New England Journal of Medicine*, 1999;341:248-257.
59. Bolu E. insülin Etkisi ve insülin Direnci Mekanizmaları. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:47-69.
60. Kahn CR, Saltiel AR. The Molecular Mechanism of insulin Action and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, ,2005: 145- 164.
61. Yumuk V. Yağ ve kas dokuda insülin direnci. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya,2004: 79- 80.
62. Hawkins M, Rosetti L Insulin Resistance and Its Role in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus*. 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, ,2005: 425-441.
63. Lauro D, Kido Y, Castle AL, Zarnowski MJ, Hayashi H, Ebina Y, Acilci D. impaired glucose tolerance in mice with a targeted impairment of insulin action in muscle and adipose tissue. *Nature Genetics*, 1998;20:294-98.

64. Karşıdağ K. Karaciğer ve Beta Hücrelerinde insülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:75-77.
65. Wallace JM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.
66. Zimmet ZP, Grundy SM, Eckel RE. The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005;365:1415-28.
67. Boden G. Effect of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003;111:121-4.
68. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi F, Calabresi L, Sirtari CR, Franceschini G. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification / transfer and HDL remodelling in human plasma. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1995;15:1819-28.66
69. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin invest* 1991;87:536-44.
70. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54:375-386.
71. Deen D. Metabolic syndrome: time for action. *American Family Physician*, 2004;69:2875-2882.
72. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001;414:782-87.
73. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998;15:539-53.
74. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV; Strong Heart Study. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 2003;26: 861- 7.

75. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 1999;16:442-43.
76. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
77. Sansoy V. Dünyada ve Türkiye’de Metabolik Sendrom. 1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 2004:13-15.
78. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 2002;287:356-59.
79. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US Adults. *Diabetes Care*, 2004; 27:2444.
80. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005; 112:3066.
81. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
82. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsidag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey; the results of Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 2002; 4: 1551-1556.
83. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 2003; 163:427.
84. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*, 1999; 159:1104.

85. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJ, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. Insulin resistance and Atherosclerosis Study. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 2004; 27:788.
86. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:937-43.
87. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 2005;330:280-9.
88. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*, 2006;3:52-63.
89. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 2006;444:881-886.
90. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003;112:1796-808.67
91. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4-12.
92. Haffner SM. Prediabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003; 61 (Supp 1): 9-18.
93. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998; 339: 229-234.
94. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Sekikawa A Kato T. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999 ;22(6):920-4.
95. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and

prevalance of coronary heart diseaseamong NHANES III participants age over 50 years and older. *Diabetes*, 2003; 52:1210-1214.

96. Genuth S, Alberti KG, Benneth P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebowitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Shaw C, Zimmet P, Stern M. Follow- up report on diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26 (11):3160-7.
97. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*, 2003; 289:2560-72.
98. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascularrisk. *Am j. Hypertens*, 2000 ;13:112–122.
99. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lethovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of insulin Resistance. *Hypertension*, 1997;30:1144-9.
100. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation*, 2004; 110: 1507-1512.
101. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research* 2003; 11: 1278-1289.
102. Oğuz A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiotensin Sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık, 2002.
103. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, Wilson PW, D'Agostino RB. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 2004; 110:380-85.
104. Ebbstein FH, Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen- activator inhibitor type 1and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 2000;342:1794-1801.
105. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vukson V, Teo K, Davis B, Yusuf S, Montague P. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*, 2003; 108: 420-425.

106. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. 7th ed, New York, Mc GrawHill, 2004: 530-535.68
107. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalance and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:165-169.
108. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing polycystic ovary syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 2000; 132:989-993.
109. Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*, 2002; 16: 1221-31.
110. Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology Research*, 2005;33:92-96.
111. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, SavagePJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Insitute Scientific Statement. *Circulation*, 2005;112:2735-2752.
112. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 th ed, New York: Mc Graw Hill, 2005:1425-1430.
113. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: A road to diabetes and heart disease. *Obesity Research*, 2003; 11: 1278-1289.
114. Sattar N, Williams K, Sniderman AD, D'Agostino RB, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol with factors in patients with the metabolic syndrome in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*, 2004;110:2687-2693.
115. Grundy SM, Cleeman JI, Merz JNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, 2004;110:227-239.

116. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003; 289: 2560–2572.
117. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group; The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002; 288: 2981–2997.
118. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2005;38:4-36.
119. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001;414:782-87.
120. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):s836-42
121. Kim JH, Lim YJ, Kim YH, Sung IK, Shim SG, Oh SO, Park SS, Yang S, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Choi YH. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Aug;16(8):1543-6.